# Studien in der Eugenol- und Isoeugenolreihe.

---

## Inaugural-Dissertation

zur

**Erlangung der Doktorwürde**

der

**hohen philosophischen Fakultät (Sektion II)**

der

Kgl. Bayer. Ludwigs-Maximilians-Universität

zu München

ACAD. LUDOVIC. BIBL.

vorgelegt von

**Max Bockmühl**

aus Barmen.

---

**Erlangen 1909.**

Druck der Universitäts-Buchdruckerei von E. Th. Jacob.

Meiner lieben Mutter!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548322_0027

Vorliegende Arbeit wurde im chemischen Laboratorium der Kgl. Akademie der Wissenschaften zu München ausgeführt.

Es sei mir gestattet, meinen hochverehrten Lehrern, Herrn Prof. Dr. Alfred Einhorn, auf dessen Veranlassung und unter dessen liebenswürdiger Leitung diese Arbeit entstand, sowie seiner Exzellenz Herrn Geheimrat Professor Dr. Adolf Ritter von Baeyer für das meinen Studien entgegengebrachte Interesse meinen ergebensten Dank auszusprechen.

# Inhaltsübersicht.

## Physiologischer Teil.


Seite

I. Einleitung . . . . . 1
II. Eugenol und seine Verbindungen als Anaesthetika . . . 2
III. Eugenol und seine Verbindungen als Darmantiseptika . . 12


## Theoretisch-chemischer Teil.


I. Substituierte Eugenol- resp. Isoeugenolacetamide und Eugenolessigsäuren . . . . . 17
II. Substituierte Eugenoläther . . . . . 26
III. Eugenolkohlensäurederivate . . . . . 28


## Experimenteller Teil.


I. Darstellung der substituierten Eugenol- resp. Isoeugenolacetamide und Eugenolessigsäuren . . . . . 38
II. Darstellung der substituierten Eugenoläther . . . . . 57
III. Darstellung der Eugenolkohlensäurederivate . . . . . 67

# Physiologischer Teil.

## I. Einleitung.

Die Anwendung der ätherischen Öle zu verschiedenen medizinischen Zwecken ist lange bekannt. So gilt das Pfefferminzöl, dessen Hauptbestandteil das Menthol ist, in Japan und China als schmerzstillendes Mittel gegen Zahnweh. In gleichem Gebrauche steht bei uns das Nelkenöl, dessen Hauptbestandteil, das Eugenol, den sauerstoffhaltigen Anteil dieses Öles bildet. Der Campher dient in Form von Campher-öl, -spiritus und -vasogen gegen Neuralgie und Gelenkrheumatismus, Anethol (Ol. Anisi vulg.) als Liquor ammon. anisatus gegen Bronchitis, Thymol als Desinficiens und Anthelminthikum. Andere ätherische Öle wie das Bergamottöl finden als Zusatz zu Cosmeticas sowie in untergeordneterem Masse als Geschmacks-corrigentia (z. B. Orangen- und Zitronenöl) Verwendung.

Ausser den verschiedenen Effekten, die die äther. Öle auszulösen imstande sind, kommt den meisten von ihnen eine gemeinsame Eigenschaft zu: sie anästhesieren lokal unter starker Reizerscheinung, weshalb sie als »Anästhetika dolorosa« anzusprechen sind; d. h. die Herabsetzung der Sensibilität der peripheren Nervenendigungen erfolgt erst nach einem vorausgegangenen Reizungsstadium. Auf dieser Reizung, ver-

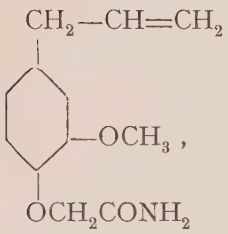
bunden mit Anaesthesie, beruht die Wirkung der offizinellen »mixtura oleosa balsamica«, einer spirituösen Lösung von Lavendel-, Nelken-, Thymian-, Zitronen-, Macisöl und Perubalsam, bei Einreibungen. v. Kunowski[1]), der auf Veranlassung Liebreichs die hauptsächlichsten Vertreter der aetherischen Öle auf diese Wirkung hin am Auge und durch subcutane Injektionen an verschiedenen Tieren untersuchte, fand bei Anwendung der meisten Öle eine mehr oder minder stark ausgeprägte Anaesthesie der Cornea und eine geringe bis sehr heftige Entzündung der Conjunctiva. Speziell das Eugenol erwies sich als ein starkes und lange anhaltendes Anaesthetikum mit kurzer, heftiger Reizung. Hierauf beruht die Anwendung des Eugenols und anderer Phenole (Karbolsäure, Kreosot, Guajacol) bei Zahnschmerzen. Neben seiner Eigenschaft als lokales Anaesthetikum kommt dem Eugenol vermöge seiner Hydroxylgruppe auch die eines hervorragenden Antiseptikums zu. Hiervon soll später die Rede sein.

## II. Eugenolderivate als Anaesthetika.

Wegen der starken Ätzwirkung des Eugenols ist seine subc. Injektion nicht möglich. Man versuchte diesem Übel abzuhelfen, indem man der freien OH-Gruppe als der Ursache dieser Nebenerscheinung ihre Wirksamkeit nahm. So entstand das Eugenolacetamid

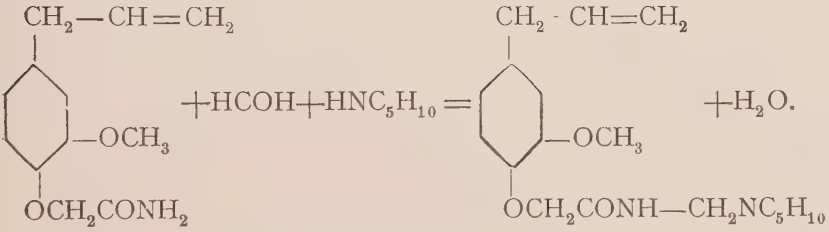
---

1) Albrecht v. Kunowski: Die aether. Öle als Anaesthetika dolorosa. Inaug. Dissert. Berlin 1888.



das zwar den starken Anaesthesiewert der Muttersubstanz besitzt, ohne zu reizen, das aber wegen seiner Unlöslichkeit in Wasser und Unfähigkeit, lösliche Salze zu bilden, keine Verwendung zu subc. Injectionen finden konnte.

Um das Eugenolacetamid löslich zu machen, gingen Einhorn und Conrad[1]) von der Beobachtung von Sachs[2]) aus, der aus Phtalimid, Formaldehyd und Piperidin ein Phtalylpiperidylmethylendiamin dargestellt hatte, und erhielten aus dem Eugenolacetamid durch eine ähnliche Kondensation das Eugenolacetpiperidylmethylamid:



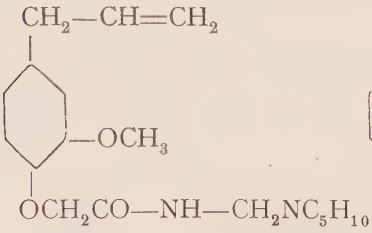
Die physiologische Untersuchung des Chlorhydrates dieses Körpers bestätigte die Vermutung, in ihm ein lösliches, zu subcutanen Injektionen geeignetes lokales Anaesthetikum zu besitzen. Es hat seine vortrefflich anaesthesierende Eigenschaft in mehreren Kliniken bewiesen. So hat man mit seiner Hülfe

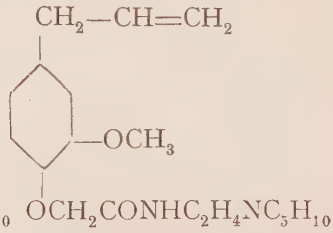
1) Conrad, Inaug. Dissertation. München 1907.

2) Ber. 31, 1225, 3230.

tuberkulöse Geschwüre vom Kehlkopfdeckel vollkommen schmerzlos entfernt. Jedoch steht seiner Anwendung in vielen Fällen ein Hindernis im Wege: das Salz ist zersetzlich, namentlich beim Kochen seiner wässrigen Lösung, sodass man eine sterile Lösung von ihm nicht herstellen kann.

Ich versuchte nun andere lösliche Eugenolacetamidderivate darzustellen, die beim Kochen ihrer wässrigen Lösung haltbar sein sollten. Zunächst richtete ich mein Augenmerk darauf, die Gruppe —NH —$CH_2$—$NC_5H_{10}$ etwas zu modifizieren und zum Beispiel das Eugenolacetpiperidyläthylamid zu gewinnen, das, wie ein Blick auf die Formel zeigt, mit der Conrad'schen Eugenolverbindung strukturell nahe verwandt ist:

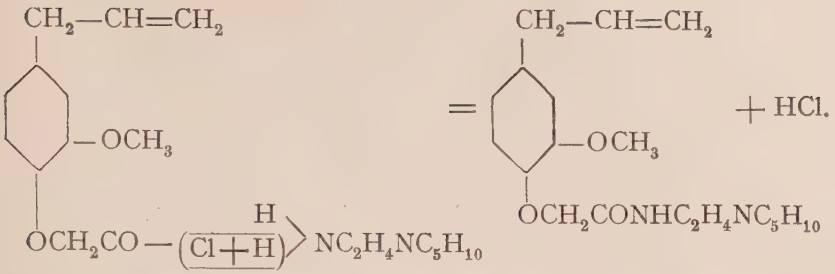



Zu dem Zweck bildete die Eugenolessig- oder Eugenolglykolsäure den Ausgang. Diese wurde in ihr Chlorid übergeführt und letzteres mit dem von Gabriel [1]) beschriebenen N-Amidoäthylpiperidin nach der Kondensationsmethode von Schotten-Baumann umgesetzt, wobei die gewünschte Verbindung entstand:

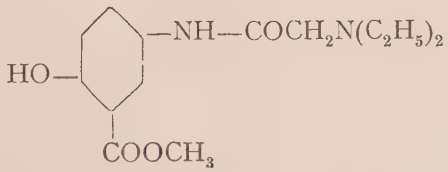
---

1) Ber. 24, 1120.



Das Chlorhydrat dieser Base ist in Wasser leicht löslich, auch lässt sich seine wässrige Lösung durch Kochen sterilisieren. Der Übelstand, der dem Conrad'schen Derivat anhaftete, war somit beseitigt. Leider harmonierten die Ergebnisse in physiologischer Hinsicht nicht mit den gehegten Erwartungen: das Salz anaesthesiert nur wenig und äusserst langsam.

Um zu meinem Ziele zu gelangen, schlug ich einen anderen Weg ein. Conrad[1]) beschreibt in seiner Dissertation ein Nitroeugenolacetamid. Wenn dies zur Amidoverbindung reduzierbar war, so musste sich ein basischer Komplex an die $NH_2$-Gruppe dirigieren lassen, ähnlich wie es bei der Darstellung des von Einhorn und Oppenheimer[2]) beschriebenen »Nirvanin«

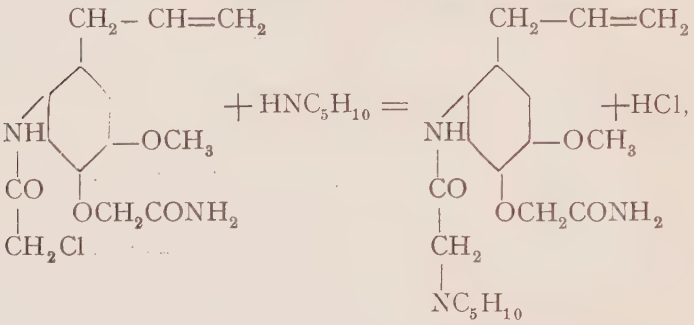


geschehen ist. Die Reduktion gelang, wenn auch mit schlechter Ausbeute. Das entstandene Amidoderivat wurde mit Chloracetylchlorid in Reaktion

1) Conrad, Dissert. München 1907.

2) Oppenheimer, Inaug. Dissert. München 1899.

gebracht und der erhaltene Chloracetylkörper mit Piperidin umgesetzt, wodurch ich zu dem Piperidylacetylamidoeugenolacetamid zu gelangen hoffte:

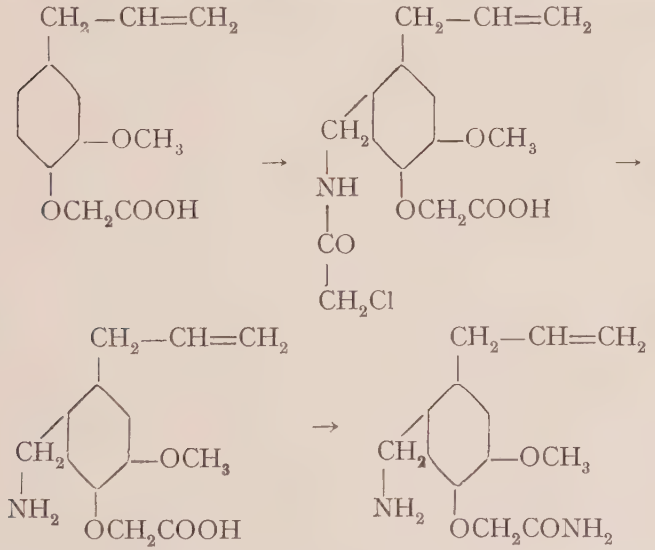



das in Form seiner Salze löslich sein musste und Aussicht bot, Anaesthesie hervorzurufen. Die gewünschte Verbindung konnte tatsächlich erhalten und in ihr Chlorhydrat überführt werden, das in Wasser leicht löslich ist. Meine Aufgabe war somit in experimenteller Hinsicht gelöst. Leider musste auch hier die Erfahrung gemacht werden, dass das Anaesthesierungsvermögen der neuen Substanz bei weitem nicht das der Muttersubstanz, des Eugenolacetamids, erreicht, was demnach auf den eingeführten basischen Komplex zurückzuführen ist. Diese Erscheinung ist analog der beim Diäthylglycyl-Orthoform [1]), dessen Anaesthesierungsvermögen ebensowenig dem seiner Muttersubstanz, des Orthoforms entspricht.

Nachdem es sich zeigte, dass diese neuen Substanzen keine brauchbaren Anaesthetika bilden, betrat ich einen dritten Weg zur Erlangung eines löslichen und anaesthesierenden Eugenolacetamids, ich versuchte die Darstellung seiner Benzylaminverbindung

1) Oppenheimer, Dissert.

und übertrug die von Einhorn und seinen Schülern [1]) ausgeführte Synthese von Benzylaminen — durch Kondensation von Methylolchloracetamid mit aromatischen Verbindungen und Spaltung der erhaltenen chloracetylierten Benzylamine durch Kochen mit alkoholischer Salzsäure — auf das Eugenolacetamid. Da bei dieser Spaltung eine Verseifung der Amid-Gruppe zu erwarten war, so ging ich von der Eugenolessigsäure aus, in dem Gedanken, die Benzylaminverbindung dieser Säure auf irgend eine Weise, vielleicht über das Chlorid oder ihren Ester, in das Amid überzuführen. Das Reaktionsschema war dann folgendes:

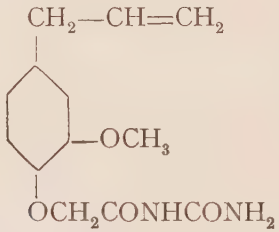



Der Gang der Synthese wurde nur bis zur Benzylamin-Säure und ihrem Ester verfolgt und dann wegen experimenteller Schwierigkeiten und wegen Substanzmangel aufgegeben. Zu gleicher Zeit wurde

1) Ann. 343 Über die N-Methylolverbindungen der Säureamide.

versucht, diese Synthese etwas zu variieren. Es bestand die Aussicht, durch Kondensation von Eugenolacetamid mit dem von Einhorn dargestellten Methyloltrichloracetamid [1]) zu einer trichloracetylierten Benzylaminverbindung zu gelangen, die sich mit verd. Alkalien ohne Verseifung der Amidgruppe werde abbauen lassen. Die Versuche, auf diesem Wege zum Ziele zu gelangen, scheiterten an der ersten Phase der Reaktion. Aus Eugenolacetamid und Methyloltrichloracetamid wurden entweder Schmieren erhalten, oder es entstand eine krystallisierte Substanz, die eine andere Zusammensetzung zeigte [2]).

Nachdem ich noch aus Eugenolessigsäure und Harnstoff ein N-substituiertes Eugenolacetamid, das Eugenolessigsäureureïd

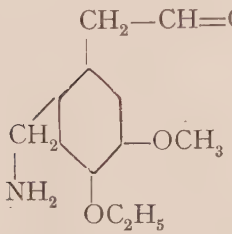



dargestellt hatte, das keine Anaesthesie zeigt, wandte ich mich der Aufgabe zu, das Eugenolacetamid durch Dirigieren einer basischen Gruppe an die ungesättigte Bindung löslich zu machen: etwa durch Überführung des Amids mit Brom in ein Dibromid und Austauch des Broms gegen 1 oder 2 OH-Gruppen, an denen sich dann basische Komplexe verankern lassen mussten, oder durch direkten Umsatz des Dibromids mit sekundären Basen. Da die Dibromide der

1) Ann. 343, p. 305.
2) siehe theoret. Teil.

Propenylverbindungen vermöge ihres $\alpha$-Bromatoms erfahrungsgemäss besser reagieren wie die entsprechenden Allyldibromide, so wurde vom Isoeugenolacetamid [1]) ausgegangen und dies durch Addition von Brom in sein Dibromid übergeführt. Jedoch gelang es nicht, in letzterem das Brom gegen Hydroxyl oder eine basische Gruppe auszutauschen. Über den Verlauf dieser Reaktionen verweise ich auf den theoretisch-chemischen Teil.

Hiermit wurden die Versuche, das Eugenol- resp. Isoeugenolacetamid löslich zu machen, aufgegeben und das Studium seiner Muttersubstanz, des Eugenols, und einiger seiner Aether in Angriff genommen. Zunächst sollte das Eugenol in seine Benzylaminverbindung verwandelt werden, wie dies bei der Eugenolessigsäure beschrieben ist. Aber weder von Eugenol noch von seinem Acetylderivat [2]) liessen sich mit Methylolchloracetamid Kondensationsprodukte fassen, dagegen gelang die Reaktion beim Äthyleugenol, dessen chloracetylierte Benzylaminverbindung sowohl wie deren Abbauprodukt, das



Aminomethyl-äthyleugenol

isoliert werden konnten. Letzteres ist als Base und

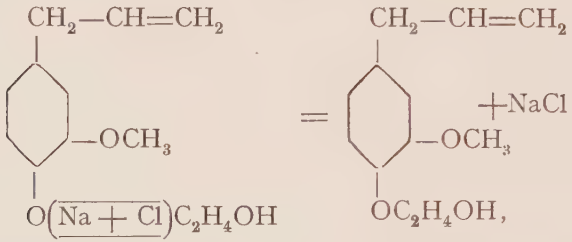
---

1) Conrad, Dissert.

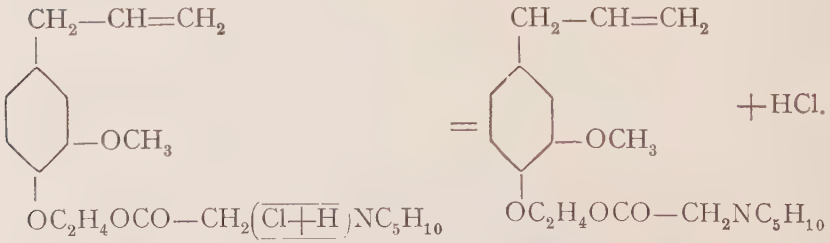
2) Patentvorschrift der Firma Merck in Darmstadt. Friedl. V S. 879 Pat. 103581.

namentlich als Chlorhydrat wasserlöslich, bewirkt jedoch keine Anaesthesie.

Ferner vermochte ich durch Einwirkung von Äthylenchlorhydrin auf Eugenolalkali zum Oxyäthyleugenol



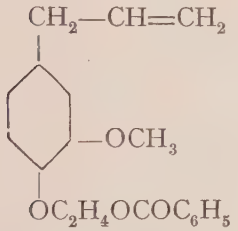
einer öligen, stark anaesthesierenden Substanz zu gelangen, die allerdings die Schleimhäute heftig reizt und in Wasser unlöslich ist. Nun bestand die Aussicht, durch Verankerung eines basischen Restes an der OH-Gruppe ein substituiertes Oxyäthyleugenol zu erhalten, bei dem die reizende Wirkung coupiert wäre und das in Form seiner Halogenhydrate löslich sein musste. Ich erhitzte also das Oxyäthyleugenol mit Chloracetylchlorid und erhielt das O-Chloracetyloxyäthyleugenol, das sich durch Umsetzen mit Piperidin in das O-Piperidylacetyloxyäthyleugenol verwandeln liess:

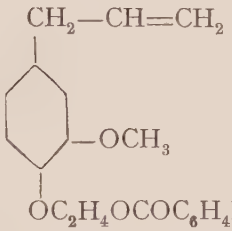


Es war aber nicht möglich, von dieser Substanz feste Salze zu fassen. Das Chlorhydrat ist wegen seiner

stark hygroskopischen Eigenschaft nur im Exsiccator fest. Ebenso verhält sich das Citrat, das stark bitter schmeckt und keine Anaesthesie hervorruft.

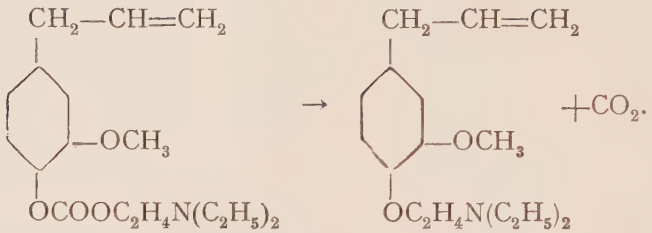
Die nun folgenden Versuche waren darauf gerichtet, die Benzoyl- und p-Amidobenzoylverbindung des Oxyäthyleugenols darzustellen und diese Produkte auf ihre physiologischen Eigenschaften hin zu untersuchen. Beide Körper





gewonnen durch Reaktion von Oxyäthyleugenol mit Benzoylchlorid einerseits, sowie mit p-Nitrobenzoylchlorid und Reduktion der entstandenen Nitroverbindung andererseits, erwiesen sich als geschmacklose Substanzen ohne Anaesthesierungsvermögen.

Schliesslich gehört noch ein ätherartiger Eugenolabkömmling, das Diäthylaminoäthyleugenol hierher, das aus einem Eugenolkohlensäureester erhalten wurde. Dieser Ester wird uns noch später beschäftigen. Hier möchte ich nur antizipierend bemerken, dass er durch Kondensation von Eugenolkohlensäurechlorid mit Diäthylaminoäthanol entsteht und bei der Destillation $CO_2$ abspaltet, eine Reaktion, die zu dem erwähnten Äther führte:

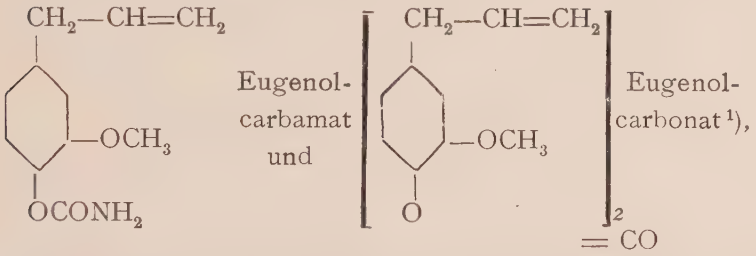


Aus dem Destillationsprodukt konnte mit vieler Mühe die neue Verbindung in reinem Zustande isoliert und in ein festes Chlorhydrat verwandelt werden, das in Wasser leicht löslich ist und stark anaesthesirt, allerdings auch Reizerscheinungen zeigt. Die genaue physiologische Untersuchung steht noch aus. Nach dem oben Ausgeführten kann meine Aufgabe, wasserlösliche, beständige Eugenolacetamidderivate und substituierte Eugenoläther herzustellen, zum grössten Teil als gelöst betrachtet werden. In pharmakologischer Hinsicht kommt von diesen Substanzen wohl nur das Diäthylaminoäthyleugenol in Betracht, über dessen Anwendbarkeit erst klinische Versuche entscheiden müssen.

### III. Eugenolderivate als Darmantiseptika.

Schon zu Anfang ist bemerkt, dass dem Eugenol neben seinen anaesthesirenden auch im hohen Grade antiseptische Eigenschaften innewohnen, die bei relativ geringer Giftigkeit seine Anwendung als Darmantiseptikum zur Herabminderung der Fäulnisprozesse im Darm geeignet erscheinen lassen. Man versuchte deshalb geschmacklose und nicht ätzende Derivate des Eugenols herzustellen, die im Darme Eugenol abspalten sollten. Hierzu eignen sich besonders die Eugenolkohlensäureverbindungen, die durch Al-

kalien mehr oder weniger leicht zersetzt werden und daher Aussicht bieten, durch den alkalischen Darmsaft ebenfalls gespalten zu werden. Von den auf der Basis dieser Voraussetzung aufgebauten bekannten Substanzen erwähne ich das




die aber in der therapeutischen Anwendung keine Erfolge gehabt haben.

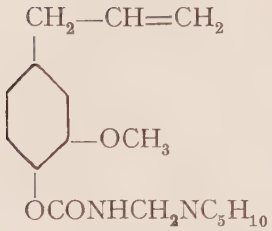
Es war nun von Interesse, noch andere Derivate dieser Gattung kennen zu lernen und auf ihre physiologischen Eigenschaften hin zu untersuchen. Als Ausgangsmaterial zur Darstellung dieser Substanzen benutzte ich das Eugenolkohlensäurechlorid, das in reinem Zustande noch nicht bekannt zu sein scheint. Bei der Gewinnung des erwähnten Eugenolcarbamats tritt es als Zwischenprodukt auf, ist aber nicht isolirt worden. Ich erhielt es aus Eugenolalkali und Phosgen nach der Formel:

$$RONa + COCl_2 = ROCOCl + NaCl\ ^{2}).$$

Die ersten Versuche galten nun der Darstellung von Eugenolkohlensäurederivaten in einer löslichen Form. Zunächst führte ich das Chlorid mit Ammoniak in das Amid über. Durch Kondensation von letzterem mit Formaldehyd und Piperidin gedachte ich zu dem Eugenolkohlensäurepiperidylmethylamid

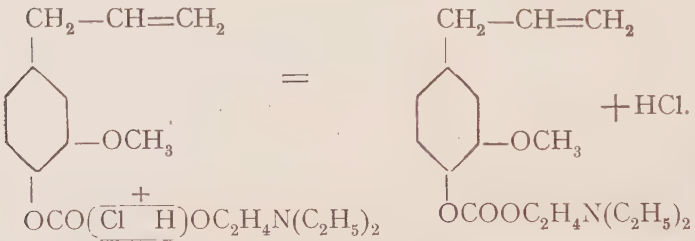
1) D. R. P. 58129, Friedl. III, 850.

2) Näheres siehe theoret. Teil.



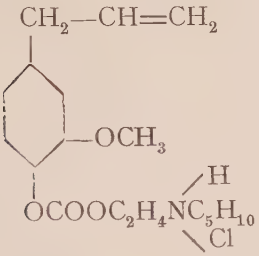
und dessen Chlorhydrat zu gelangen, das im Organismus den stark antiseptisch wirkenden Formaldehyd abspalten und so das ebenfalls als Antiseptikum fungierende Eugenol in seiner Wirkung unterstützen sollte. Indessen verlief die Reaktion in anderer Weise, worauf ich im theoretischen Teil zurückkomme.

Nach diesem Fehlversuche wurde das Chlorid mit Diäthylaminoäthanol umgesetzt, wodurch ich einen stark basischen Ester, den Eugenolkohlensäurediäthylaminoäthylester, zu erlangen hoffte:



Dieser sollte ein leicht lösliches Halogenhydrat bilden und so zu einer Substanz führen, die wie zu erwarten war, ein brauchbares internes Antiseptikum repräsentieren würde. In der Tat gelang es mir nach einigen Bemühungen, sowohl den Ester zu isolieren als auch von ihm ein Chlorhydrat darzustellen, das in Wasser leicht löslich ist. Die physiologische Untersuchung dieses Salzes bestätigte obige Vermutung vollkommen. Zur Zeit werden in verschiedenen Kli-

niken Versuche damit angestellt. — Analog wirkt der mit Piperidinoäthanol dargestellte



salzsaure Eugenolkohlensäurepiperidinoäthylester.

# Theoretisch-chemischer Teil.

Die in dieser Arbeit dargestellten Verbindungen sind, soweit das pharmakologische Interesse in den Vordergrund trat, im physiologischen Teil beschrieben. Auf ihn muss ich betreff der ausgeführten Reaktionen verweisen. In diesem Teil der Arbeit ist nur von solchen Substanzen die Rede, die auch in theoretischer Hinsicht Interessantes bieten.

## I. Substituierte Eugenol- resp. Isoeugenolacetamide und Eugenolessigsäuren.

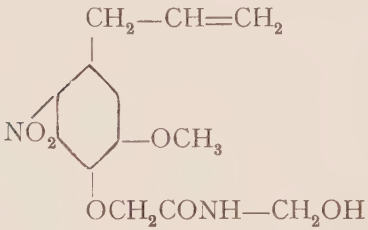
Die Untersuchungen Einhorns und seiner Schüler über die N-Methylolverbindungen der Säureamide haben gezeigt, dass die N-Dimethylole sehr leicht Formaldehyd abspalten und in die stabileren N-Monomethylolderivate übergehen:

$$RCON\begin{matrix}-CH_2OH\\-CH_2OH\end{matrix} \rightarrow RCONHCH_2OH + HCOH.$$

Conrad [1]) beschreibt beispielsweise in seiner Dissertation solche labile Dimethylolverbindungen von Guajacol-, Thymol- und Eugenolacetamid, die schon beim Liegen an der Luft und durch Umkrystallisiren Formaldehyd verlieren. Über die Darstellung der Methylole aus den Säureamiden durch Kondensation mit Formaldehyd in Gegenwart alkalisch oder sauer

1) Dissert. München 1907.

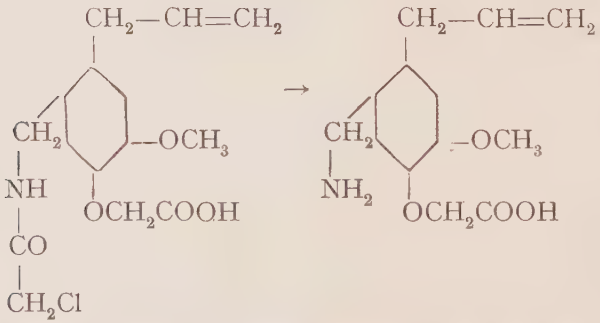
wirkender Agentien ist schon soviel berichtet worden, dass dieses Thema als bekannt vorausgesetzt werden darf. Bei dem von Conrad dargestellten Nitro-eugenolacetamid scheint die Unbeständigkeit der Dimethylolverbindung ebenfalls ausgeprägt zu sein: Diese vermochte ich überhaupt nicht zu fassen, ich erhielt nur das Monomethylol, das



N-Methylolnitro-eugenolacetamid.

---

Im Folgenden beschäftigte ich mich mit Versuchen, die Benzylaminverbindung von Eugenolacetamid darzustellen. Über den Reaktionsmechanismus wurde im physiologischen Teil berichtet. Die Gewinnung der Zwischenprodukte, nämlich der Chloracetylaminomethyleugenolessigsäure und ihres Spaltungsproduktes

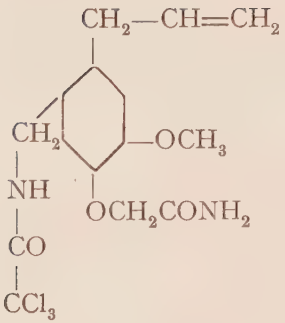


bot keine grossen Schwierigkeiten. Nur machte sich bei dem Abbau der Chloracetylverbindung, der mit

alkoholischer Salzsäure ausgeführt wurde, eine Nebenreaktion bemerkbar: es addierte sich etwas HCl an die doppelte Bindung. Diese Nebenreaktion wird noch bei verschiedenen anderen Körpern Erwähnung finden. Sie ist bemerkenswert, weil nicht alle aromatischen Substanzen mit ungesättigter Seitenkette ein gleiches Verhalten zeigen. Göttler[1]) hat z. B. bei der Darstellung verschiedener Benzylaminakrylsäuren eine derartige Anlagerung von HCl nicht konstatirt. Obiges Spaltungsprodukt konnte von der angelagerten HCl durch Erwärmung seiner Lösung in Natronlauge befreit werden. Die Stellung des neuen Substituenten in der Chloracetylaminomethyleugenolessigsäure wurde nicht bestimmt, doch ist wohl anzunehmen, dass die Verbindung die oben angegebene Konstitution besitzt. Um nun das Säureamid der Aminomethyleugenolessigsäure zu gewinnen, versuchte ich diese zunächst zu verestern. Dabei wurde eine zähe Substanz erhalten, die im Laufe einiger Wochen kolophoniumartig fest wurde. Durch Erhitzen dieser Masse mit alkoholischem Ammoniak im Rohr war es trotz vieler Bemühungen nicht möglich, ein festes Reaktionsprodukt zu isoliren.

Nun war, wie schon erwähnt, noch ein anderer Weg möglich, zum Aminomethyleugenolacetamid zu gelangen. Man konnte annehmen, Eugenolacetamid werde sich mit Methyloltrichloracetamid zu einer trichloracetylirten Benzylaminverbindung

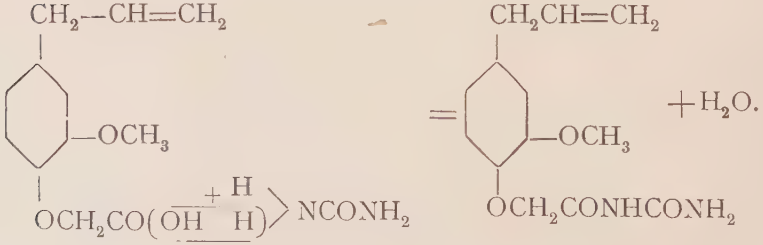
1) Göttler, Inaug. Dissert. München 1908.



kondensiren lassen, die sich dann schon mit verdünnten Alkalien musste abbauen lassen. Die Versuche in dieser Richtung schlugen fehl. Die Kondensation wurde sowohl in Eisessig-Schwefelsäure als auch in Eisessig-Salzsäure vorgenommen. In ersterem Falle wurden nur Schmieren erhalten, in letzterem eine krystallisirte Verbindung, die keine einheitliche Substanz darstellte, und aus deren Analysenzahlen jedenfalls soviel zu ersehen ist, dass die Reaktion nicht in der gewünschten Richtung verlaufen war.

---

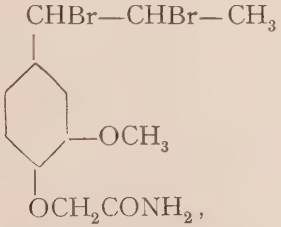
Von den in dieser Arbeit dargestellten substituierten Eugenolacetamidverbindungen ist noch das Eugenolessigsäureureïd zu erwähnen, das ich durch Erhitzen von Eugenolessigsäure mit Harnstoff in Essigsäureanhydridlösung gewann:



Diese Kondensation ist keine glatte; es lässt sich nachweisen, dass der Harnstoff zum Teil mit dem Essigsäureanhydrid unter Bildung von Mono- und Diacetylharnstoff in Reaktion tritt [1]). Das Eugenolessigsäureureïd zeigt sauren Charakter, da es sich in verdünnter Natronlauge löst und aus dieser Lösung durch Säuren wieder abgeschieden wird. Dieses Verhalten ist auf die Gegenwart des Komplexes — CONH—CO — zurückzuführen, der in der tautomeren Form — $C\begin{matrix}/OH \\ =N-CO\end{matrix}$ — zu reagieren vermag.

---

Die folgenden Bemühungen galten dem Bestreben, im Isoeugenolacetamiddibromid




das aus Isoeugenolacetamid mit der berechneten Menge Brom erhalten wurde, letzteres teilweise oder ganz durch Hydroxyle oder basische Gruppen zu ersetzen [2]). Über die Reaktionsfähigkeit der Dibromide der Propenylverbindungen liegt eine umfassende Literatur vor [3]). Mich interessierten hiervon namentlich die

---

1) siehe exper. Teil.

2) siehe physiol. Teil.

3) Wallach & Pond: Ber. 28, 2714.
Hell u. seine Schüler: Ber. 28, 2088, 29, 676, 682, 36, 204, 1184, 37, 872, 1128. Journ. f. pr. Ch. 51, 424, 52, 193.

Untersuchungen über ihr Verhalten sowohl gegen wässriges Aceton wie gegen Alkohol und alkoholisches Kali. Wallach und Pond[1]) studirten am Anetholdibromid seine Reaktionsfähigkeit gegen überschüssiges methylalkoholisches Kali und erhielten beim Reinigen des entstandenen Produktes mit Wasserdampf und darauffolgenden Destillieren als Endprodukt ein $\alpha$-Keton, nach Ansicht dieser Autoren auf folgende Weise:

$$R - CHBr \cdot CHBr \cdot CH_3 + NaOCH_3 = R - C(OCH_3) = CH \cdot CH_3 + HBr + NaBr$$

$$R - C(OCH_3) = CH \cdot CH_3 + H_2O = RC(OH) = CH \cdot CH_3 + CH_3OH$$

$$R - C(OH) = CH \cdot CH_3 = R - CO - CH_2 - CH_3.$$

Hell und seine Schüler Portmann und Hollenberg klärten den genauen Vorgang bei dieser Reaktion auf. Sie stellten fest, dass bei der Einwirkung von 1 Mol äthylalkoholischem Kali auf die Dibromide des Äthylisoeugenols[2]) und Anethols[3]) kein HBr abgespalten wird, sondern das $\alpha$-Bromatom gegen die Äthoxygruppe ersetzt wird:

$$R - CHBr \cdot CHBr \cdot CH_3 + C_2H_5ONa = R - CH(OC_2H_5) \cdot CHBr \cdot CH_3 + NaBr.$$

Erst mit einem zweiten Mol $C_2H_5ONa$ tritt HBr-Abspaltung und Bildung eines ungesättigten Äthers $R - C(OC_2H_5) = CH \cdot CH_3$ ein, der dann mit Wasser

---

Houben & Führer: Ber. 40, 4990.

Auwers & Müller: Ber. 35, 114. Centr. Bl. 1902 I, 473.

Zincke: Ann. 329, 1.

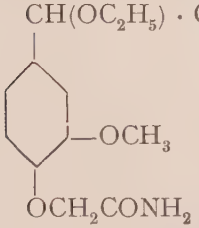
Paul Höring: Ber. 38, 2299, 3464, 3477, 41, 173.

1) Ber. 28, 2714.

2) Ber. 29, 676.

3) Ber. 29, 682.

wie oben verseift wird. Mir kam es wie gesagt weniger darauf an, im Dibromid des Isoeugenolacetamids das $\beta$-Br gegen eine Alkoxygruppe auszutauschen, als vielmehr eine basische oder eine Hydroxyl-Gruppe an die Seitenkette zu dirigiren. Der Gedanke lag nahe, durch Erhitzen des Dibromids mit Diäthylamin in alkoholischer Lösung zu einer basischen Verbindung zu gelangen. Die Reaktion verlief jedoch in anderer Richtung. Es entstand nämlich dasselbe Produkt wie aus dem Dibromid mit 1 Mol $C_2H_5ONa$, das

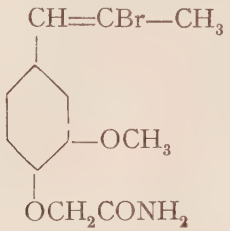



$\alpha$-Äthoxy-$\beta$-bromdihydroisoeugenolacetamid.

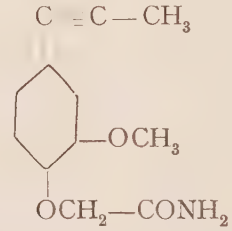
Das Diäthylamin übernimmt also hier lediglich die Rolle des Alkalis. Sowohl bei dieser Reaktion des Dibromids wie bei den folgenden zeigte es sich dass die entstandenen Produkte keineswegs einheitlicher Natur sind. Obiger Körper lieferte erst nach öfterem Umkrystallisieren stimmende Analysenwerte. Die Dibromide einiger Propenylverbindungen [1]) werden schon durch Eindunsten ihrer alkoholischen Lösung zersetzt. Dieselbe Beobachtung konnte beim Isoeugenolacetamiddibromid gemacht werden. Da auf obige Weise ein basisches Produkt nicht zu erhalten war, so änderte ich das Lösungsmittel. Beim Erhitzen des Dibromids mit Diäthylamin in essigätherischer Lösung schieden sich Krystalle von $HN(C_2H_5)_2 \cdot HBr$ ab, ein Zeichen, dass eine Reaktion stattgefunden

1) Hell & Bauer: Ber. 37, 1128.

hatte. Aus der Lösung konnte eine feste Substanz gefasst werden, die aber trotz öfteren Reinigens aus verschiedenen Solventien keine brauchbaren Analysenwerte ergab, weder für einen stickstoffreicheren Körper, noch für eine ungesättigte Verbindung folgender Konstitution:



Nach den Analysendaten zu urteilen liegt hier ein Gemenge dieser ungesättigten Substanz mit einer anderen von der Zusammensetzung



vor. Ausserdem reagirt die erhaltene Verbindung gegen verdünnte Bromlösung. Derartige Körper vom Typus $R-CH=CBr-CH_3$ und $R-C\equiv C-CH_3$ sind von Hell und seinen Schülern aus Propenyldibromiden mit alkoholischem Kali dargestellt worden [1]).

Nach diesen Misserfolgen wurde das Dibromid mit überschüssigem Diäthylamin ohne Lösungsmittel einige Stunden im Rohr auf 105° erhitzt. Aus dem Reaktionsprodukt konnte zwar ein basisches Öl iso-

1) 36, 1 S. 204, 1184.

liert werden, jedoch liessen sich keine festen Salze hiervon fassen.

Da die Einwirkung von Alkohol auf das Dibromid in Gegenwart von Diäthylamin zu einem Alkoxyisoeugenolderivat führte, so war es von Interesse zu untersuchen, ob das Dibromid in gleicher Weise mit physiologisch wirksamen Alkoholen wie Amylenhydrat und Menthol reagiren würde. Die Resultate von Versuchen in dieser Richtung waren erfolglos. Durch Erhitzen des Dibromids mit überschüssigem Amylenhydrat und Diäthylamin konnte kein festes Reaktionsprodukt isolirt werden, während mit Menthol und der gleichen Base in essigätherischer Lösung erhitzt obiger undefinirbare, aus dem Dibromid mit Diäthylamin erhaltene Körper entstand. Das Menthol war also nicht in Reaktion getreten.

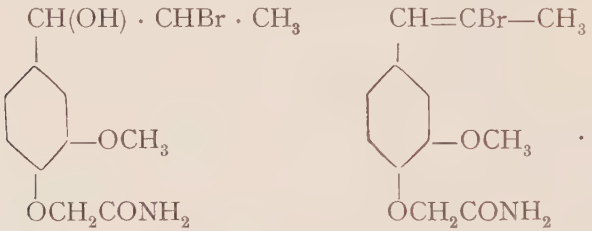
Auwers und Müller[1]), Hell und Bauer[2]), Pond und Siegfried[3]) und schliesslich Paul Höring[4]) studierten das Verhalten der Dibromide mehrerer Propenylverbindungen gegen wässriges Aceton. Hierbei zeigte sich, dass stets das $\alpha$-Bromatom durch OH ersetzt wird:

$R — CHBr \cdot CHBr \cdot CH_3 \rightarrow R — CH(OH) \cdot CHBr \cdot CH_3$.

Höring wandte zur Bindung des enstandenen HBr gekörnten Marmor an. Eine successive Substitution des gesamten Broms eines Propenyldibromids durch Hydroxyl und einen basischen Rest ist kürzlich Mannich[5]) gelungen, und zwar ersetzte dieser Autor

1) Centr. Bl. 1902 I 473.
2) Ber. 37, 1128.
3) Centr. Bl. 1903 I 969.
4) Ber. 38, 3464.
5) Pharm. Zeitung 09 S. 105.

im Dibromid des Isoeugenolmethyläthers zuerst das $\alpha$-Br mit wässrigem Aceton gegen OH, dann das $\beta$-Br mit Methylamin gegen $-NH-CH_3$ und verseifte hierauf die beiden Methyläthergruppen, wodurch er zum $\beta$-Methyladrenalin gelangte. — Bei Versuchen nun, das Dibromid des Isoeugenolacetamids mit wässrigem Aceton in Reaktion zu bringen, erwuchsen mir grosse Schwierigkeiten. Zwar konnte eine feste Verbindung erhalten werden, jedoch zeigte sich bei dieser derselbe Übelstand wie bei dem Reaktionsprodukt, das aus dem Dibromid mit Diäthylamin entstanden war: Die Substanz war durch Umkrystallisieren, selbst aus verschiedenen Lösungsmitteln, nicht rein zu erhalten. Die Analysendaten lassen auf ein Gemenge folgender Körper schliessen



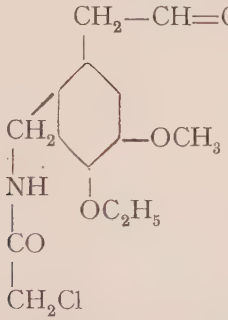

Die Tatsache einer Bromwasserstoffbildung konnte bei Ausführung der Reaktion in Gegenwart von etwas Magnesiumcarbonat, das in Lösung ging, konstatiert werden. Für die Anwesenheit einer ungesättigten Verbindung spricht der Umstand, dass das Produkt eine verdünnte Bromlösung nach kurzer Zeit entfärbte.

Bei einem Versuche, das Brom im Isoeugenolacetamiddibromid durch Jod zu ersetzen, trat eine interessante Erscheinung zu Tage. Das Dibromid wurde in Aceton gelöst und mit Jodnatrium gekocht. Dabei färbte sich die Flüssigkeit tief dunkelrot, und

es schied sich Bromnatrium ab. Aus der Lösung wurde eine Substanz isoliert, die keine Halogenreaktion mehr zeigte und Isoeugenolacetamid war. Das Brom wird also in Gegenwart von Jodnatrium vollständig eliminiert.

### II. Substituierte Eugenoläther.

Ihre Gewinnung ist im physiologischen Teil angegeben, auf den ich daher verweisen muss. Nur einiges möchte ich noch hinzufügen. Durch Kondensation von Äthyleugenol mit Methylolchloracetamid wurde das Chloracetylaminomethyl-äthyleugenol

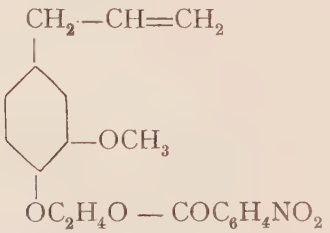


erhalten. Bei der Spaltung dieser Verbindung mit alkoholischer Salzsäure zeigte es sich, dass eine geringe Menge des entstandenen Benzylaminsalzes in verdünnter NaOH löslich war. Dieser Anteil hatte einen anderen Schmelzpunkt als das salzsaure Aminomethyl-äthyleugenol und ist vielleicht durch Abspaltung der Methyl- oder Äthylgruppe entstanden. Die Menge dieses Nebenproduktes war zu einer Untersuchung zu gering. Auch hier machte sich wieder eine Verunreinigung der Benzylaminbase infolge Addition von Salzsäure bemerkbar, die mit alkoholischem Kali wieder abgespalten werden konnte. Durch

Anwendung einer verdünnteren Salzsäure liessen sich obige Nebenreaktionen vermeiden.

---

Der Übelstand der HCl-Anlagerung war bei den nächsten Versuchen, nämlich bei der Reduktion des aus p-Nitrobenzoesäureanhydrid oder besser p-Nitrobenzoylchlorid und Oxyäthyleugenol hervorgegangenen O-p-Nitrobenzoyloxyäthyleugenols



ebenfalls anzutreffen. Die Reduktion wurde anfangs mit Zinnchlorür und alkoholischer Salzsäure ausgeführt, dann, als die entstandene freie Amidoverbindung trotz öfteren Umkrystallisierens Chlorreaktion zeigte, mit Zinkstaub und warmem Eisessig. Nach letzterem Verfahren wurde eine Substanz erhalten, die sich durch Schmelzpunkt und Krystallform als nicht identisch mit der nach der ersten Methode gewonnenen Verbindung erwies und die der Analyse nach zu urteilen wahrscheinlich ein Gemenge von obigem Reduktionsprodukt mit seinem Acetylderivat darstellte. — Schliesslich unternahm ich die Reduktion mit verdünntem Eisessig und Zinkstaub und erhielt nun das O-p-Amidobenzoyloxyäthyleugenol ohne Schwierigkeit.

### III. Eugenolkohlensäurederivate.

Das Eugenolkohlensäurechlorid ist in der Literatur wie bemerkt in einem Patent der Firma v. Heyden Nachfolger [1]) in Radebeul bei Dresden als Zwischenprodukt bei der Herstellung von Eugenolkohlensäureamid erwähnt. Es wird dort aus Eugenol und Phosgen in alkalischer wässriger Lösung dargestellt und dann mit Ammoniak umgesetzt:

$$RONa + COCl_2 = ROCOCl + NaCl$$
$$ROCOCl + 2NH_3 = ROCONH_2 + HCl \cdot NH_3.$$

Da das Chlorid nach dieser Angabe als solches nicht beschrieben wird, so versuchte ich es zu isolieren, sowohl um seine Eigenschaften zu studieren, als auch um von ihm aus zu neuen Derivaten zu gelangen, die schon im physiologischen Teil angeführt wurden und die weiter unten noch besprochen werden.

Barral und Morel [2]) beschreiben in den Bulletins verschiedene Phenolkohlensäurechloride, die sie zum ersten Male in reinem Zustande gewannen, und zwar die Kohlensäurechloride des Phenols, Kresols, Guajacols und Thymols. Genannte Autoren lassen zu einer 20prozentigen Lösung von Phosgen in Toluol die wässrige Phenolalkalilösung fliessen und isolieren die entstandenen Chloride aus der Toluollösung durch Destillation im Vakuum. Dieses Verfahren ist beim Eugenol nicht anwendbar, da das Phosgen zum grössten Teil zur Bildung von Eugenolcarbonat, dessen

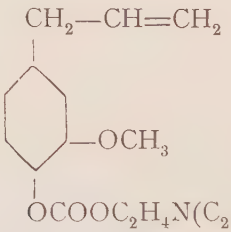
1) Friedl. III S. 850 Pat. 58129.
2) Bulletin 1899, 1 S. 722 u. 727.

Gewinnung in dem erwähnten Patent[1]) angegeben ist, in Reaktion tritt:

$$2RONa + COCl_2 = CO{<}^{OR}_{OR} + 2NaCl,$$

teilweise aber auch durch das Alkali zerstört wird. Der Gedanke lag nun nahe, bei Anwendung eines indifferenten Lösungsmittels und gänzlicher Ausschaltung von Feuchtigkeit zu besseren Resultaten zu gelangen. Das war beim Operieren mit trockenem Eugenolalkali in Benzollösung in der Tat der Fall. Es entstand das Eugenolkohlensäurechlorid, das durch Überführen mit Ammoniak in das Eugenolkohlensäureamid und durch Analysen identifiziert wurde[2]).

Mit Diäthylaminoäthanol bildet das Chlorid den schon erwähnten Eugenolkohlensäurediäthylaminoäthylester



doch ist das Gelingen dieser Reaktion an bestimmte Bedingungen gebunden; beispielsweise wurden durch Erwärmen der Komponenten ohne Lösungsmittel ein basisches Öl erhalten, das ein Gemenge des gewünschten Esters mit Diäthylaminoäthanolcarbonat

1) Friedl. III S. 850 Pat. 58129.

2) Noch bessere Verhältnisse sind kürzlich von Dr. Ladisch im Privatlaboratorium von Prof. Einhorn mit molek. Mengen Chinolin — als Ersatz für das Alkali — gewonnen worden. Privatmitteilung.

$$CO\begin{matrix}\diagup OC_2H_4N(C_2H_5)_2\\ \diagdown OC_2H_4N(C_2H_5)_2\end{matrix}$$

darstellte. Man kann sich den Reaktionsmechanismus so erklären, dass der primär gebildete basische Ester durch überschüssiges Diäthylaminoäthanol in der Wärme gespalten wurde, wobei Eugenol entstehen musste (a), oder dass 2 Moleküle des Esters aufeinander einwirkten unter Bildung von zwei verschiedenen Carbonaten (b):

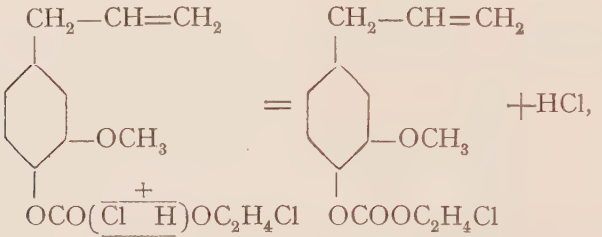
a) $$\begin{matrix}RO\,COOC_2H_4N(C_2H_5)_2\\ H\,OC_2H_4N(C_2H_5)_2\end{matrix} = CO\begin{matrix}\diagup OC_2H_4N(C_2H_5)_2\\ \diagdown OC_2H_4N(C_2H_5)_2\end{matrix} + ROH$$

b) $$\begin{matrix}RO\,COOC_2H_4N(C_2H_5)_2\\ ROCO\,OC_2H_4N(C_2H_5)_2\end{matrix} = CO\begin{matrix}\diagup OC_2H_4N(C_2H_5)_2\\ \diagdown OC_2H_4N(C_2H_5)_2\end{matrix} + CO\begin{matrix}\diagup OR\\ \diagdown OR.\end{matrix}$$

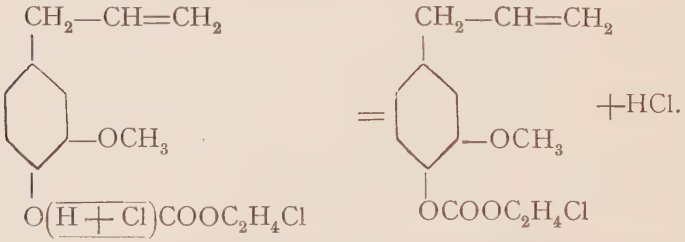
Für letztere Reaktion spricht das manchmal beobachtete Auftreten von Eugenolcarbonat. Die Bildung des basischen Carbonats habe ich nur zweimal konstatieren können, häufiger trat das Eugenolcarbonat auf, das sich allerdings auch im Chlorid vorfindet, wenn dies nur einmal destilliert wurde. Die bei obigem Verfahren erhaltenen beiden Körper (Eugenolkohlensäurediäthylaminoäthylester und Diäthylaminoäthanolcarbonat) konnten durch Kochen ihrer Chlorhydrate mit Essigäther, in dem das Salz des basischen Carbonats sehr schwer löslich ist, getrennt werden. — Nach einigen Bemühungen gelang es mir, die Bildung der erwähnten Nebenprodukte zu verhindern und zwar durch Anwendung eines reinen Chlorides und Zusammengeben der Komponenten in ätherischer Lösung, bei Ausschluss von Wärme.

Da das Verfahren zur Darstellung des salzsauren Eugenolkohlensäurediäthylaminoäthylesters wegen sei-

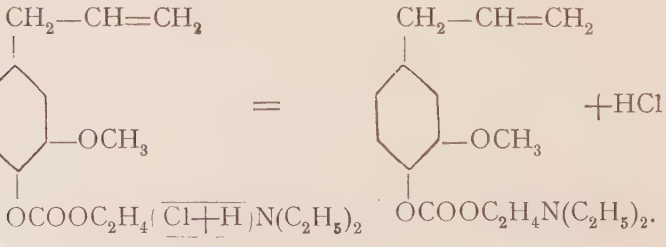
ner hervorragenden pharmakologischen Eigenschaften ein technisches Interesse bietet [1]), so war es wünschenswert zu erfahren, ob der Ester auch auf anderem Wege erhältlich sei. Aus diesem Grunde stellte ich mir aus Eugenolkohlensäurechlorid und Äthylenchlorhydrin den Eugenolkohlensäurechloräthylester her:



der auch aus Eugenol und Chlorkohlensäurechloräthylester [2]) erhalten werden konnte:



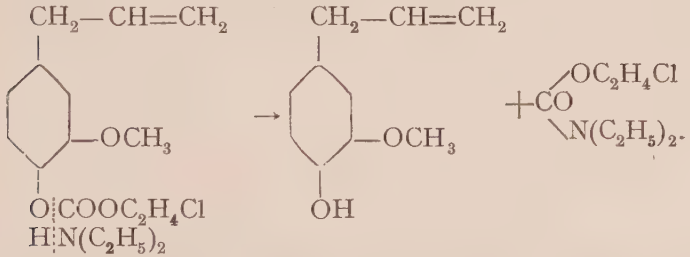
Dieses Produkt sollte dann mit Diäthylamin umgesetzt zu dem obigen basischen Ester führen:



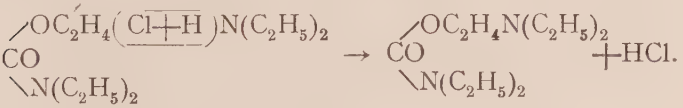
1) siehe physiolog. Teil.

2) Von Herrn Prof. Einhorn zur Verfügung gestellt.

Die Einwirkung der beiden Komponenten aufeinander geschah sowohl durch Kochen in alkoholischer Lösung, als auch durch Erhitzen ohne Lösungsmittel im Rohr. Im ersten Fall konnte kein basisches Produkt isoliert werden, im zweiten wurde ein Öl gewonnen, das in ein festes Chlorhydrat überführbar war. Jedoch lag hier nicht der erwartete salzsaure Ester vor, sondern eine Verbindung, deren Entstehung man sich folgendermassen erklären kann: In erster Phase wirkt das Diäthylamin auf den Eugenolkohlensäurechloräthylester in der Weise ein, dass Eugenol und N-Diäthyl-chloräthylurethan entsteht:

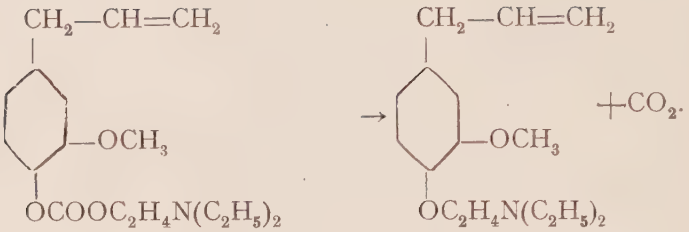


Letzteres ist aber nicht fassbar, sondern reagiert mit einem weiteren Molekül Base, wodurch Diäthylaminoäthyl-diäthylurethan entsteht:



---

Bei der Reinigung des oben beschriebenen Eugenolkohlensäurediäthylaminoäthylesters durch Destillation im Vakuum wurde, wie im physiologischen Teil schon kurz angeführt, eine interessante Beobachtung gemacht: es fand eine intramolekulare $CO_2$-Abspaltung statt:



Jedoch vollzieht sich diese Reaktion bei einmaligem Destillieren selbst bei Atmosphärendruck nicht quantitativ. Erst nach $^1/_2$stündigem Erhitzen der Base unter Rückfluss oder nach 4maligem Destillieren kann die $CO_2$-Abspaltung als beendet angesehen werden. Diese merkwürdige Eigenschaft des basischen Eugenolkohlensäureesters, in der Hitze in der angegebenen Weise zersetzt zu werden, kommt nicht allein diesem zu, vielmehr zeigen die Kohlensäureester anderer Phenole vom Typus

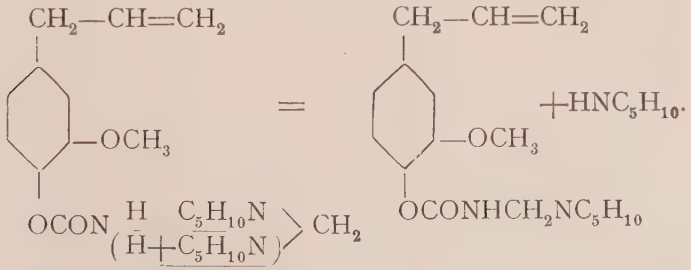
$$ROCOOC_2H_4N(C_2H_5)_2$$

ein gleiches Verhalten [1]), sodass wir in dieser Reaktion ein allgemeines Charakteristikum der Phenol-O-carbonsäureester dieser Art erblicken müssen. Oben sahen wir an einem Beispiel — der Entstehung eines Urethanes —, dass der Abbau gewisser Eugenolkohlensäureverbindungen auch in anderer Richtung erfolgen kann. Es war dort durch Einwirkung einer Base ausser dem Urethan Eugenol entstanden. Diese Abspaltung eines Phenoles aus dessen Kohlensäurederivaten durch basische Agenzien ist ebenfalls eine Eigenschaft aller Phenol-O-carbonsäureester. Es möge hier ein Beispiel aus der neueren Literatur Platz finden: Bei der Synthese von tyrosinhaltigen Poly-

1) Privatmitteilung von Herrn Prof. Einhorn.

peptiden war es Emil Fischer[1]) möglich, die Carboxylgruppe im Tyrosin zu chlorieren, ohne dass dabei die OH-Gruppe angegriffen wurde. Genannter Autor veresterte nämlich letztere mit Hülfe von Chlorkohlensäureester und führte das erhaltene Produkt mit $PCl_5$ in das Säurechlorid über. Aus diesem war die OH-Gruppe mit verdünntem Alkali leicht regenerierbar. Diesen Kunstgriff übertrug erwähnter Forscher auch auf die Mono-, Di- und Trioxybenzoesäuren[2]).

Schliesslich ist noch ein Zerfall eines Eugenolkohlensäurederivates zu erwähnen; er erinnert an die Abspaltung von $CO_2$ aus den basischen Phenolcarbonsäureestern in der Hitze: Im physiologischen Teil war schon von einer Kondensation von Eugenolkohlensäureamid mit Formaldehyd und Piperidin, die zum Eugenolkohlensäurepiperidylmethylamid führen sollte, die Rede. Da bei dieser Reaktion schlechte Resultate zu verzeichnen waren, so erhitzte ich das Amid mit Dipiperidinomethylen ohne Lösungsmittel, wodurch ich den gewünschten Körper zu erhalten hoffte:



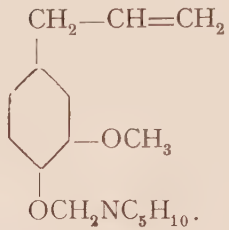

Die Kondensation führte jedoch nicht zu dieser Substanz, sondern zu dem von Conrad[3]) aus Eugenol,

1) Ber. 41, 2860.

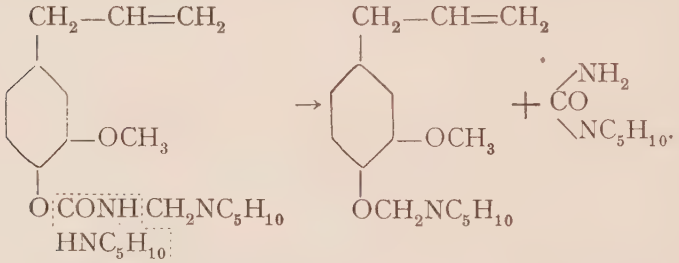
1) Ber. 41, 2875, 42, 215.

3) Conrad, Dissert.

Formaldehyd und Piperidin erhaltenen Piperidylmethyleugenol



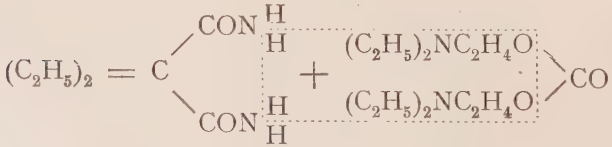
Man kann sich diese Reaktion so erklären, dass sich in erster Phase Eugenolkohlensäurepiperidylmethylamid bildet, welches dann mit dem entstandenen Piperidin reagiert, ähnlich der oben beschriebenen, zum Diäthylaminoäthyl-diäthylurethan führenden Reaktion:



Der Piperidylharnstoff, der nach dieser Gleichung entstehen müsste, wurde allerdings nicht gefasst.

---

Im Besitz des salzsauren Diäthylaminoäthanolcarbonats hoffte ich mit Hülfe von Diäthylmalonamid durch Erhitzen zum »Veronal« zu gelangen:



$$= (C_2H_5)_2 = C\begin{<}\begin{matrix}CONH\\CONH\end{matrix}\end{>}CO + 2HOC_2H_4N(C_2H_5)_2,$$

Veronal — Diäthylaminoäthanol

analog dem Verfahren von Einhorn[1]), der das Diäthylmalonamid mit Phenylcarbonat erhitzt:

$$(C_2H_5)_2 = C\begin{<}\begin{matrix}CONH\\CONH\end{matrix}\end{>} + \begin{matrix}C_6H_5O\\C_6H_5O\end{matrix}\Big\rangle CO$$

$$= (C_2H_5)_2 = C\begin{<}\begin{matrix}CONH\\CONH\end{matrix}\end{>}CO + 2C_6H_5OH.$$

Zu dem Zweck stellte ich mir aus Diäthylaminoäthanol und Phosgen eine grössere Menge von dem salzsauren Carbonat her:

$$\begin{matrix}(C_2H_5)_2NC_2H_4O\,H & Cl\\(C_2H_5)_2NC_2H_4O\,H & Cl\end{matrix}\Big\rangle CO = \begin{matrix}H & Cl\\(C_2H_5)_2N\cdot C_2H_4O\\(C_2H_5)_2N\cdot C_2H_4O\\H & Cl\end{matrix}\Big\rangle CO.$$

Aus diesem Salz wurde die Base, die in Wasser leicht löslich ist, durch Aussalzen mit $K_2CO_3$ abgeschieden und mit Diäthylmalonamid längere Zeit in einer Retorte erhitzt. Zwar destillierte hierbei ein Öl ab, das wahrscheinlich Diäthylaminoäthanol war; der Rest war jedoch eine Schmiere, aus der trotz vieler Mühe keine feste Verbindung erhalten werden konnte.

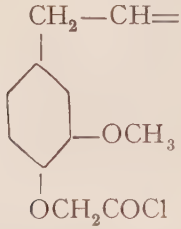
---

1) Friedl. VIII 1109, Pat. 168553.

## Experimenteller Teil.

### I. Darstellung der substituierten Eugenol- resp. Isoeugenolacetamide und Eugenolessigsäuren.

Eugenolessigsäurechlorid.



Die zur Darstellung dieses Chlorides benötigte Eugenolessigsäure wurde nach der Vorschrift von Saarbach[1]) gewonnen. Ihr Schmelzpunkt wird in der Literatur sehr verschieden angegeben. Saarbach fand ihn zu 80—81°, Gassmann[2]) zu 75°, Lambling[3]) zu 94°. Genannte Autoren hatten nach den Untersuchungen von Hauser[4]) eine Säure mit Krystallwasser unter den Händen, das dieser durch öfteres Umkrystallisieren aus Benzol-Ligroin entfernen konnte, wodurch der Schmelzpunkt auf 100° stieg. Man erreicht dies ebenso bequem, wenn man die nach obiger Vorschrift hergestellte Säure nach dem Be-

1) Journ. f. pr. Ch. [2] 21, 158.
2) Bl. XV, 826.
3) Bl. XVII, 360.
4) Monatshefte 1901, 123.

freien von Eugenol solange auf dem Wasserbade erhitzt, bis ein grosser Teil der flüssigen Schmelze erstarrt und dann einmal aus Benzol umkrystallisiert. Nach dieser Manipulation fand ich den Schmelzpunkt 102—103°.

Die Herstellung des Chlorids geschah nach einem von Hans Meyer ausgearbeiteten Verfahren zur Darstellung von Chloriden der org. Säuren[1]).

20 gr. Eugenolessigsäure werden mit der 8 fachen Menge Thionylchlorid 1 Stunde unter Rückfluss gekocht. Anfangs findet eine heftige HCl-Entbindung statt, die aber bald nachlässt. Man destilliert hierauf den grössten Teil des Lösungsmittels ab und unterwirft den Rückstand, eine gelbe bis braune Lösung der Destillation unter vermindertem Druck. Da die Substanz grosse Blasen wirft und infolgedessen leicht überspritzt, tut man gut, den Destillationskolben nur von oben und von der Seite su erhitzen. Allmählich geht ein gelbes Öl über; der Rückstand ist eine braunschwarze, zähe Masse. Bei der Rektifikation, die glatter verläuft, destilliert bei 173° und 14 mm Druck ein wasserhelles Öl mit einem Stich ins Gelbe und dem scharfen Geruche der Säurechloride. Ausbeute: 15—18 gr. Das Chlorid ist in den meisten organischen Solventien leicht löslich. Mit mässig verd. NaOH geschüttelt wird es in kurzer Zeit verseift.

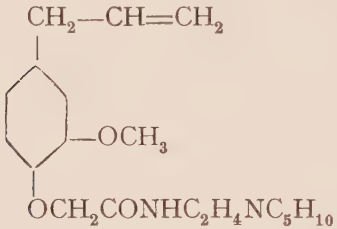
0,2581 gr Subst. gaben 0, 1532 gr AgCl

Für $C_{12}H_{13}O_3Cl$

ber. Cl 14,76 gef. 14,68

1) Monatshefte 22, 415 (1901).

Eugenolacetpiperidyläthylamid.



Das hierzu erforderliche N-Amidoäthylpiperidin stellte ich nach der Vorschrift von Gabriel[1]) her. Die Ausbeuten sind sehr schlecht, manchmal unter 50% der Theorie.

2 gr N-Amidoäthylpiperidin löst man in einer Mischung von 60 gr Wasser und 15 gr 20 prozentiger Natronlauge, kühlt stark ab und setzt tropfenweise unter kräftigem Schütteln 4 gr Eugenolessigsäurechlorid hinzu. Wenn alles zugegeben, lässt man das Ganze $^1/_2$ Stunde an der Schüttelmaschine und wiederholt nach erfolgter Abkühlung diese Operation mit weiteren 4 gr Chlorid und bei 1 stündigem Schütteln. Die neue Base hat sich dann meistens in Nadeln, manchmal auch ölig, abgeschieden. Sie wird mit Äther aufgenommen, 1 mal mit wenig Wasser gewaschen und mit $Na_2SO_4$ getrocknet. Nach dem Verdunsten des Äthers restieren 4,7 gr eines Öles, das bald erstarrt. Aus Gasolin krystallisiert die Substanz in farblosen Nadeln, die bei 61° unscharf schmelzen und in den üblichen Solventien mit Ausnahme von Gasolin schon in der Kälte leicht löslich sind.

0,2466 gr Subst. gaben 19,3 ccm N bei 17°, 721 mm
0,2183 gr „ „ 0,1670 gr $H_2O$, 0,5479 gr $CO_2$

1) Ber. 24. 1120.

Für $C_{19}H_{28}O_3N_2$

| | | | |
|---|---|---|---|
| ber. C | 68,67 | gef. C | 68,45 |
| H | 8,43 | H | 8,55 |
| N | 8,43 | N | 8,60 |

Zur Gewinnung des Chlorhydrats wird die Base in wenig Alkohol gelöst, alkoh. HCl bis zur stark sauren Reaktion hinzugegeben und das Ganze im Vakuum eingedampft. Nach dem Digerieren mit Essigäther auf dem Wasserbade erstarrt das Salz beim Erkalten. Aus warmem Essigäther kommt es ölig heraus und wird beim Reiben mit etwas Impfsubstanz fest. Die Krystallform gleicht der der Base. In Wasser, Chloroform und Aceton ist der Körper sehr leicht, in heissem Essigäther und heissem Benzol ebenfalls leicht, in Äther und Gasolin fast unlöslich. Bei 50° beginnt er zu sintern, schmilzt innerhalb 8 Grade und fällt dann zu einer undurchsichtigen, weissen Masse zusammen, die unter dem Mikroskop betrachtet von zahlreichen Gasbläschen durchsetzt ist.

0,2211 gr Subst. verbrauchten 5,95 ccm einer $^1/_{10}$ N-$AgNO_3$-lösung[1]).

Für $C_{19}H_{28}O_3N_2.HCl$

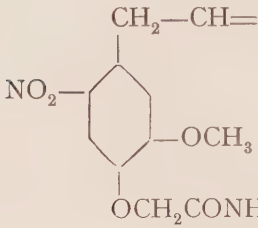
Ber. Cl. 9,63 gef. 9,55.

Das Salz färbt sich im Laufe der Zeit etwas gelblich, ist aber beim Kochen seiner wässrigen Lösung beständig. Es verursacht erst nach einiger Zeit eine schwache Anaesthesie.

---

1) Für die in dieser Arbeit titrierten Salze wurde die Volhard'sche Methode angewandt.

N-Methylolnitroeugenolacetamid.



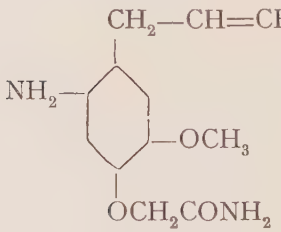

2 gr des von Conrad[1]) dargestellten Nitroeugenolacetamids werden mit einem Überschuss von 35 %iger Formaldehydlösung (crc. 8 gr.) und 0,2 gr $K_2CO_3$ auf dem Wasserbade bis zur Lösung erwärmt und dann die Temperatur noch crc. 5 Minuten auf 70° gehalten. Nach einigen Stunden beginnt bei starkem Abkühlen ein gelber Körper auszufallen, der aus Essigäther in glänzenden, gelben, sternförmig gruppierten, nach beiden Enden zugespitzten Nadeln krystallisiert und den Schmelzpunkt 123° zeigt. Die Substanz ist in Chloroform, Alkohol und warmem Benzol ziemlich leicht, in Gasolin und Äther nur wenig löslich.

0,2122 gr Subst. gaben 0,1062 gr $H_2O$, 0,4101 gr $CO_2$

Für $C_{13}H_{16}O_6N_2$

| | | | |
|---|---|---|---|
| ber. | C 52,70 | gef. | C 52,71 |
| | H 5,40 | | H 5,59 |

Amidoeugenolacetamid




1) Conrad, Dissert.

2 gr Nitroeugenolacetamid werden in 30 ccm conc. Salzsäure bei Handwärme gelöst und etwas Zinngranalien zugegeben. Wegen eintretender Erwärmung kühlt man ab, so dass die Temperatur 25° nicht übersteigt. Nachdem von Zeit zu Zeit noch etwas Zinn zugegeben ist, macht die dunkelrote Farbe der Lösung einer gelben Färbung Platz. Wenn eine Probe, mit Wasser vermischt, kein Ausgangsmaterial mehr ausfallen lässt, sondern klar bleibt, giesst man vom Zinn ab, verdünnt mit Wasser, neutralisiert einen Teil der Salzsäure unter Kühlen mit Natronlauge, scheidet das gelöste Zinn mit Schwefelwasserstoff ab und macht das Filtrat mit $K_2CO_3$ alkalisch. Die Amidoverbindung fällt aus und wird abgenutscht, die Lauge ausgesalzen und mit Chloroform extrahiert, wodurch noch etwas Produkt erhalten werden kann. Die Ausbeute ist 0,7 gr = 39% der Theorie. Es scheint unrentabel zu sein, grössere Mengen des Nitrokörpers auf einmal zu reduzieren. Die Reduktion wurde auch nach verschiedenen anderen Methoden vorgenommen, jedoch ist die Ausbeute keine bessere. Die so dargestellte Base krystallisiert aus Benzol in weissen Nädelchen vom Schmelzpunkt 102. Aus heissem Wasser gereinigt schmilzt sie bei 99°. Sie ist in Alkohol, Chloroform, Essigäther und warmem Benzol ziemlich leicht, in Äther nur sehr schwer löslich.

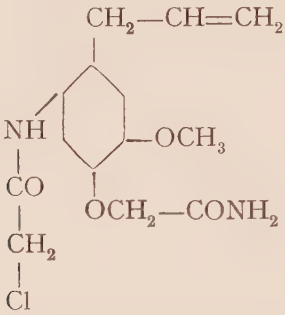
I 0,1020 gr Subst. (aus Wasser) gaben 0,0669 gr $H_2O$, 0,2255 gr $CO_2$

II 0,2443 gr Subst. (aus Wasser, dann aus Benzol) gaben 0,1525 gr $H_2O$, 0,5442 gr $CO_2$

Für $C_{12}H_{16}O_3N_2$

ber. C 61,01 gef. C I 60,30, II 60,75
H 6,78 H I 7,33, II 6,98

Chloracetyl amidoeugenolacetamid.



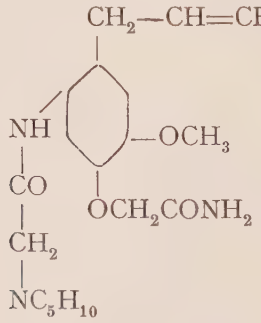
3 gr des so erhaltenen Amidoeugenolacetamids werden in Benzol gelöst und 1,5 gr Chloracetylchlorid (1 Mol) zugegeben. Die Chloracetylverbindung scheidet sich sofort aus. Man lässt das Ganze cre. 5 Stunden unter Rückfluss kochen, filtriert dann vom ausgeschiedenen Produkt ab und dunstet die Lauge ein, wobei noch etwas Substanz restiert. Ausbeute: 3,2 gr = 80,6 % der Theorie. Die Verbindung krystallisiert aus abs. Alkohol in farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 170° und ist in Essigäther schwer, in Alkohol und Chloroform ziemlich leicht löslich.

0,2263 gr Subst. gaben 0,1071 gr AgCl.

Für $C_{14}H_{17}O_4N_2Cl$

ber. Cl 11,36 gef. 11,70

Piperidylacetyl-amidoeugenolacetamid.



0,5 gr Chloracetylamidoeugenolacetamid werden mit 0,3 gr Piperidin (etwas mehr als 2 Mol) und etwas Jodnatrium in absolut alkoholischer Lösung 8 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die vorher wasserhelle Flüssigkeit ist dann gelblich gefärbt. Man dunstet im Vakuum ein, nimmt die feste Base in Eisessig auf (verd. Säure löst sehr langsam), verdünnt mit Wasser, äthert aus und macht mit $K_2CO_3$ alkalisch. Aus der von dem ausgeschiedenen Produkt abfiltrierten Mutterlauge kann durch Aussalzen mit $K_2CO_3$ und Ausäthern noch etwas Substanz gewonnen werden. Ausbeute: 0,4 gr. Aus sehr verdünntem Sprit umkrystallisiert entstehen farblose, rhombische Prismen, die bei 132° sintern und bei 135° schmelzen und die sich leicht in Essigäther, Alkohol und Aceton, etwas schwieriger in Äther, schwer dagegen in Gasolin lösen. Wegen Substanzmangel konnte die Verbindung nur 2mal umkrystallisiert werden. Infolgedessen stimmt die Analyse nur annähernd.

0,2032 gr Subst. gaben 22,2 ccm N bei 16°, 724 mm

Für $C_{19}H_{27}O_4N_3$

Ber. N 11,63 gef. 12,12

Halogenwasserstoffsäuren führen die Base in ihre gut krystallisierende Halogenhydrate über. Durch Versetzen der Base mit alkoholischer HCl bis zur sauren Reaktion und Verdunstenlassen des Alkohols erhält man das Chlorhydrat, das nach dem Umkrystallisieren aus einer Mischung von Essigäther und Alkohol farblose Prismen bildet, die bei 130° sintern, bei 136° schmelzen und in Wasser und Alkohol ziemlich leicht, etwas schwieriger in Chloroform und warmem Benzol, in Essigäther und Äther schwer löslich sind. Auffallend ist der fast übereinstimmende

Schmelzpunkt der Base und des Salzes. Aus der Analyse ist zu ersehen, dass das Chlorhydrat mit 1 Mol $H_2O$ krystallisiert. Eine Wasserbestimmung misslang, da sich die Substanz im Toluolbad stark verfärbte.

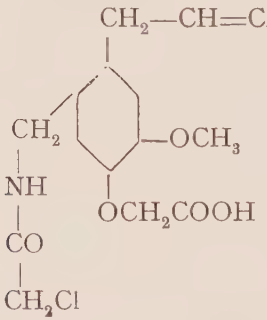
0,1855 gr Subst. gaben 16,8 ccm N bei 14°, 728 mm
0,1643 gr „ „ 0,1087 gr $H_2O$, 03312 gr $CO_2$,
0,1529 gr „ erforderten 3,6 ccm $^1/_{10}$ N-$AgNO_3$lösung

Für $C_{19}H_{28}O_4N_3Cl + H_2O$

| | | | |
|---|---|---|---|
| ber. | C 54,87 | gef. | C 54,98 |
| | H 7,22 | | H 7,40 |
| | N 10,01 | | N 10,15 |
| | Cl 8,54 | | Cl 8.35 |

Die Substanz schmeckt schwach bitter und zeigt geringes Anaesthesierungsvermögen.

Chloracetylaminomethyl - Eugenolessigsäure.



5 gr Eugenolessigsäure und 2,8 gr Methylolchloracetamid werden in crc. 30 gr Eisessig gelöst und unter Kühlen trockenes HCl-Gas bis zur Sättigung eingeleitet. Nach 24stündigem Stehen giesst man unter Umschwenken auf Eiswasser. Sollte das abgeschiedene Produkt nicht fest werden, so lässt man über Nacht stehen, filtriert dann ab und erhält so eine Rohausbeute von 5,2 gr. Aus einer Mischung von

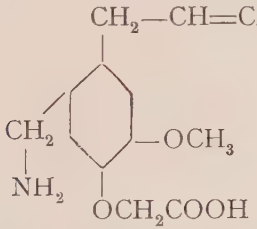
Essigäther und Alkohol (2+1) krystallisiert die Substanz in rhombischen Tafeln vom Schmelzpunkt 170 bis 171 °, die in Äther, Benzol, Essigäther und Chloroform schwer, leichter in Alkohol löslich sind. Soda nimmt den Körper als Na-Salz auf, aus dem er auf Zusatz von Säuren wieder ausfällt.

0,2192 gr Subst. gaben 8,8 ccm N bei 22 °, 722 mm
0,2077 gr „ „ 0,1054 gr $H_2O$, 0,4200 gr $CO_2$

Für $C_{15}H_{18}O_5NCl$

| | | | |
|---|---|---|---|
| ber. C | 54,96 | gef. C | 55,15 |
| H | 5,49 | H | 5,67 |
| N | 4,27 | N | 4,31 |

Aminomethyl-Eugenolessigsäure.



3 gr Chloracetylaminomethyl-Eugenolessigsäure kocht man mit ungefähr 30 ccm alkohol. HCl $2^1/_2$ Stunden unter Rückfluss und dunstet dann die stark gefärbte Lösung auf dem Wasserbade ein. Das zurückbleibende zähe Öl wird mit Wasser digeriert, wodurch der grösste Teil in Lösung geht. Etwas Zersetzungsprodukt, das nebenher entsteht und vom Wasser nicht aufgenommen wird, kann durch mehrmaliges Ausäthern des Ganzen entfernt werden. Durch Eindampfen der wässrigen Lösung bis zur beginnenden Krystallisation erhält man 1,5 gr salzsaure Aminomethyleugenolessigsäure. Aus der Lauge lässt sich durch weiteres teilweises Eindampfen noch cre. 0,7 gr

Substanz gewinnen. Zur Abscheidung der Base löst man das Salz in Wasser und gibt tropfenweise Ammoniak bis zur schwach alkalischen Reaktion hinzu. Sie fällt dann bald aus und wird abfiltriert. Ein Überschuss von $NH_3$ löst die Substanz und ist infolgedessen zu vermeiden. Die so dargestellte Benzylaminbase gibt infolge Addition von etwas HCl an die doppelte Bindung Halogenreaktion[1]) Zur Abspaltung der HCl löst man den Körper in Natronlauge und erwärmt 3 Stunden auf dem Wasserbade. Dann säuert man mit verd. Schwefelsäure (1 : 2) vorsichtig bis zur schwach sauren Reaktion an (ein Überschuss von Säure löst den Körper!) und filtriert die ausfallende, nunmehr Cl freie Benzylaminverbindung ab. Da eine Reinigung der Verbindung wegen ihrer äusserst geringen Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln durch Umkrystallisieren nicht möglich ist, so kann man von ihrer Eigenschaft, aus alkalischer Lösung durch längeres Einleiten von $CO_2$ ausgefällt zu werden, Gebrauch machen. Zu dem Zweck wird sie in Wasser suspendiert, tropfenweise Natronlauge bis zur Lösung hinzugegeben und in die filtrierte Flüssigkeit längere Zeit HCl freie $CO_2$ eingeleitet. Schliesslich fällt die Benzylamin-Säure aus, die auf dem Saugfilter mit Wasser ausgewaschen wird. Nach 2 maliger Operation dieser Art ist sie rein, allerdings noch wasserhaltig, und bildet ein graues Pulver, unter dem Mikroskop betrachtet farblose Nädelchen. Eine Analyse mit der 20 Stunden über $H_2SO_4$ getrockneten Substanz zeigte ein noch Wasser enthaltendes Präparat an (Analyse I). Nach 3 stündigem Erhitzen auf 130° war dies trocken

1) Siehe theoret. Teil.

und gab stimmende Werte (II). Die wasserhaltige Verbindung verfärbt sich bei ungefähr 250° etwas, sintert schon unterhalb ihres Schmelzpunktes und schmilzt bei 285° unter Zersetzung. Das wasserfreie Produkt zeigte den Schmelzpunkt 288°, ebenfalls unter Zersetzung.

I 0,2281 gr Subst. gaben 12,2 ccm N bei 19°, 725 mm
0,2007 gr „ „ 0,1260 gr $H_2O$, 0,4504 gr $CO_2$
II 0,1652 gr „ „ 0,1032 gr $H_2O$, 0,3757 gr $CO_2$

Für $C_{13}H_{17}O_4N$

ber. C 62,15 gef. I 61,20, II 62,03
H 6,77 I 7,02, II 6,99
N 5,58 I 5,86

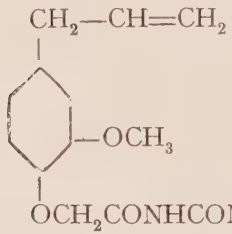
Zur Überführung in ihr Chlorhydrat suspendiert man die Base in sehr wenig Wasser, gibt tropfenweise konzentrierte Salzsäure bis zur Lösung hinzu und trocknet über Ätznatron. Man erhält dann eine weisse Substanz, die aus Alkohol einige Male umkrystallisiert unter dem Mikroskop betrachtet dünne, farblose Nadeln darstellt und bei 215° sintert, bei 224° unter Zersetzung schmilzt. Das Salz ist in den meisten organischen Solventien mit Ausnahme von warmem Alkohol so gut wie unlöslich. In Wasser, namentlich in warmem, löst es sich leicht. Die Analyse deutet auf einen Körper mit 1 Mol $H_2O$.

0,1595 gr Subst. verbrauchten 5 ccm $^1/_{10}$ N-$AgNO_3$-lösung.

Für $C_{13}H_{18}O_4NCl + H_2O$

ber. Cl 11,29 gef. 11,13

Eugenolessigsäureureïd.



6,6 gr Eugenolessigsäure und 2,7 gr Harnstoff ($1^1/_2$ Mol) erhitzt man mit 15 gr Essigsäureanhydrid 4 Tage auf dem Wasserbade, destilliert dann den grössten Teil des Anhydrids im Vakuum fort und versetzt mit Wasser oder lässt das Ganze undestilliert einige Zeit mit Wasser stehen, bis alles Anhydrid zerstört ist. Sodann wird die Flüssigkeit mit $K_2CO_3$ alkalisch gemacht und der entstandene Niederschlag abfiltriert. Nach kurzem Trocknen auf Ton krystallisiert man aus Alkohol um und erhält weisse Nadelbüschel, mit einem Stich ins Gelbe, vom Schmelzpunkt 135°. Die Ausbeute ist infolge der Bildung von Nebenprodukten (siehe unten) schlecht: = 2,2 gr. Die Substanz löst sich in den meisten organischen Lösungsmitteln; nur Gasolin und Äther nimmt sie sehr schwer auf.

0,1077 gr Subst. gaben 10,6 ccm N bei 17°, 713 mm
0,2038 gr „ „ 0,1111 gr $H_2O$, 0,4419 gr $CO_2$

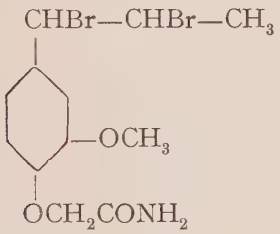
Für $C_{13}H_{16}N_2O_4$

| | | | |
|---|---|---|---|
| ber. | C 59,09 | gef. | 59,14 |
| | H 6,06 | | 6,09 |
| | N 10,60 | | 10.63 |

Die nach dem ersten Umkrystallisieren des Ureïds erhaltene alkoholische Lauge wurde teilweise eingedampft. Beim Erkalten krystallisierte ein Körper

vom Schmelzpunkt 142°, während die Literatur für den Diacetylharnstoff 152—153° angibt. Durch Eindampfen der zweiten Lauge und Lösen des in der Kälte erstarrenden Rückstandes in etwas warmem Alkohol wurde eine Substanz vom Schmelzpunkt 203—208° erhalten, während sich in der Literatur für Monoacetylharnstoff der Schmelzpunkt 218—219° vorfindet. Diese Nebenprodukte wurden nicht näher untersucht.

Isoeugenolacetamiddibromid.




Das Dibromid von Eugenolacetamid ist von Clauser beschrieben worden[1]), während das Isoeugenolacetamiddibromid noch nicht bekannt ist. Ich gewann es nach folgender Vorschrift:

10 gr Isoeugenolacetamid werden in 250 gr Chloroform, event. unter schwachem Erwärmen gelöst und unter Kühlung 7,2 gr Brom (2 Atome), in Chloroform gelöst, tropfenweise zugegeben, bis die farblose Masse gelblich wird. Schon vor Ende der Operation fällt das Dibromid aus. Nachdem das Brom zugesetzt ist, wovon ungefähr $^1/_{10}$ weniger als es die Theorie erfordert, benötigt wird, kühlt man stark und nutscht ab. Aus Chloroform oder Essig-

1) Monatshefte 1901, 123.

äther umkrystallisiert entstehen feine, farblose, zu Büschel vereinigte Nädelchen vom Schmelzpunkt 163°. Ausbeute: 11,1 gr. Aus der Lauge lässt sich noch etwas Substanz gewinnen. Der Körper ist in Chloroform, Essigäther und Alkohol in der Kälte schwer, in der Wärme leichter löslich, noch schwerer in Benzol und Äther, so gut wie unlöslich in Gasolin. 0,2332 gr Subst. gaben 7,8 ccm N bei 17°, 723 mm
0,2325 gr „ „ 0,0836 gr $H_2O$, 0,3218 gr $CO_2$

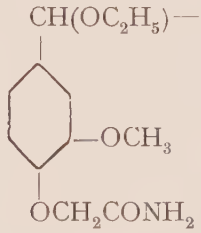
Für $C_{12}H_{15}O_3NBr_2$

| | | | |
|---|---|---|---|
| ber. | C | 37,79 | gef. 37,75 |
| | H | 3,93 | 4.02 |
| | N | 3,67 | 3,68 |

Einwirkung von Jodnatrium auf Isoeugenolacetamiddibromid.

Eine Probe dieser Verbindung wurde in heissem Aceton gelöst und Jodnatrium zugegeben. Sofort entstand eine rotbraune Färbung der Lösung, und beim darauffolgenden Kochen fand eine Abscheidung von NaBr statt. Nach mehrstündigem Erhitzen wurde die Flüssigkeit mit einer wässrigen Thiosulfatlösung bis zur Entfärbung durchgeschüttelt und dann verdünnt, worauf bei einigem Reiben der Gefässwand weisse Nadeln ausfielen, die Isoeugenolacetamid waren.

Einwirkung von Diäthylamin auf Isoeugenolacetamiddibromid in alkoholischer Lösung. α-Äthoxy-β-bromdihydroisoeugenolacetamid.



3 gr Dibromid kocht man mit 10 gr Diäthylamin und crc. 40 ccm Alkohol 6 Stunden unter Rückfluss. Die dunkelrote Lösung wird dann eingedunstet. Es hinterbleibt ein Öl, das mit Wasser digeriert fest wird. Man säuert mit verdünnter Salzsäure an und äthert aus; die Verbindung geht in den Äther, nach dessen Verdunsten 1,8 gr Produkt hinterbleiben. Aus Äther, dem man etwas Essigäther zugibt und nach erfolgter Lösung Gasolin bis zur Opaleszenz beimischt, erhält man farblose Krystalle, die unter dem Mikroskop betrachtet als haarfeine Nadeln erscheinen. Der Schmelzpunkt ist 98—99°. Die Substanz löst sich in den gebräuchlichen organischen Solventien leicht mit Ausnahme von Gasolin, das nur wenig aufnimmt. Erst nach öfterem Umkrystallisieren ist sie rein. Die Analysenwerte beziehen sich auf verschiedene Krystallisationen.

I 0,2056 gr Subst. (3 mal umkryst.) gaben 8,4 ccm N bei 17,5°, 720 mm

0,2075 gr Subst. (3 mal umkryst.) gaben 0,1117 gr $H_2O$, 0,3860 gr $CO_2$

II 0,2082 gr Subst. (5 mal umkryst.) gaben 0,1124 gr $H_2O$, 0,3725 gr $CO_2$

0,2314 gr Subst. (5 mal umkryst.) gaben 0,1262 gr AgBr

Für $C_{14}H_{20}O_4NBr$

| | | | |
|---|---|---|---|
| ber. C | 48,55 | gef. C I | 50,73 II 48,79 |
| H | 5,78 | H I | 6,02 II 6,04 |
| N | 4,05 | N I | 4,46 |
| Br | 23,12 | Br | II 23,21 |

Einwirkung von Diäthylamin auf Isoeugenolacetamiddibromid in essigätherischer Lösung.

5 gr Dibromid wurden mit 10 gr Diäthylamin, also mit einem Überschuss, in essigätherischer Lösung 10 Stunden unter Rückfluss gekocht. Das Entweichen von Diäthylamin wurde durch Quecksilberverschluss verhindert. Es hatten sich dann an den Wandungen des Gefässes Krystalle von bromwasserstoffsaurem Diäthylamin abgesetzt. Die dunkelgefärbte Flüssigkeit wurde mit verd. Schwefelsäure durchgeschüttelt und die essigätherische Lösung nach dem Trocknen eingedunstet. Es hinterblieb ein fester Körper, der nach öfterem Umkrystallisieren aus Essigäther glänzende, farblose Blättchen vom Schmelzpunkt 140—145° darstellte, die aber keine brauchbaren Analysendaten ergaben, weder für einen Körper $RCH{=}CBr{-}CH_3$, noch für irgend eine andere Verbindung. Es ist nicht ausgeschlossen, dass hier eine Verunreinigung des formulierten Körpers mit einer Substanz der Konstitution $RC{\equiv}C{-}CH_3$ vorliegt; wenigstens deuten die Analysenwerte, die zwischen den Prozentzahlen dieser beiden Körper liegen, darauf hin. Die aus Essigäther gereinigte Substanz wurde noch aus Sprit umkrystallisiert und zeigte dann den Schmelzpunkt 145—147°. Doch stimmten die Analysen dieser Substanz ebensowenig. Der Körper reagierte schwach gegen verdünnte Bromlösung.

I { 0,1593 gr Subst. (aus Essigäther) gaben 7,2 ccm N bei [14°, 702 mm
  { 0,1630 gr „ „ „ „ 0,0766 gr $H_2O$,
  { [0,3050 gr $CO_2$

II { 0,2176 gr Subst. (aus Sprit) gaben 9,4 ccm N bei 16°, [719 mm
0,1981 gr „ „ „ „ 0,0938 gr $H_2O$, [0,3676 gr $CO_2$
0,1901 gr „ „ „ „ 0,1052 gr AgBr

Für $C_{12}H_{14}O_3NBr$ ($RCH{=}CBr{-}CH_3$) berechnet:
C 48,00, H 4,66, N 4,66, Br 26,66
Für $C_{12}H_{13}O_3N$ ($RC{\equiv}C{-}CH_3$) berechnet:
C 65,75, H 5,93, N 6,39;
gef. I C 51,03, H 5,25, N 4,90
II C 50,61, H 5,29, N 4,76, Br. 23,55.

Aus der wässrigen schwefelsauren Lösung wurde mit $K_2CO_3$ ein dunkelbraunes Öl isoliert, von dem aber keine Salze gefasst werden konnten.

Durch Erhitzen des Dibromids mit Diäthylamin ohne Lösungsmittel im Rohr auf 105° wurde ein braunes, basisches Öl gewonnen, aus dem sich ebensowenig feste Salze herstellen liessen.

### Einwirkung von wässrigem Aceton auf Isoeugenolacetamiddibromid.

2 gr Dibromid, in 60 gr Aceton in der Wärme gelöst, wurden mit 20 gr Wasser $2^1/_2$ Stunden unter Rückfluss gekocht. Dann dampfte ich bis auf 35—40 gr ein, kühlte ab und füllte mit Wasser auf 200 gr auf. Nach öfterem Reiben der Gefässwand mit einem Glasstabe fiel eine weisse Substanz aus, die mehrmals aus Aceton mit etwas Gasolin umkrystallisiert rhombische Blättchen vom Schmelzpunkt 131° darstellte. Da die Analysen keine brauchbaren Zahlen ergaben, so wurden die Krystalle noch zweimal aus Essigäther gereinigt, wodurch der Schmelzpunkt auf 132° stieg;

jedoch wurden ebensowenig stimmende Daten erzielt, weder für eine gesättigte Verbindung RCH(OH)). CHBr. $CH_3$, noch für eine ungesättigte RCH=C Br—$CH_3$. Die Analysenzahlen deuten auf ein Gemenge dieser beiden Körper. Das Produkt reagierte noch gegen verdünntes Brom, das es nach kurzer Zeit entfärbte. Versuche, von der Substanz ein Benzoylderivat darzustellen, schlugen fehl, sowohl bei Anwendung von wässrigem Alkali, als auch von Pyridin. Ebensowenig wurde durch Erhitzen des Produktes mit Benzoylchlorid eine fassbare Substanz erhalten.

I { 0,2063 gr Subst. (aus Aceton) gaben 7,6 ccm N bei [15°, 696 mm
  { 0,2373 gr „ „ „ „ 0,1128 gr $H_2O$, [0,3995 gr $CO_2$

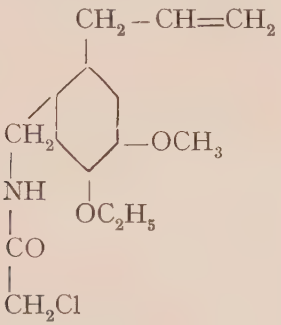
II { 0,2110 gr Subst. (aus Essigäther) gaben 8,2 ccm N bei [18°, 724 mm
   { 0,2094 gr „ „ „ „ 0,1004 gr $H_2O$, [0,3592 gr $CO_2$

Für $C_{12}H_{16}O_4NBr$ (gesättigte Verbindung) berechnet
C 45,28, H 5,03, N 4,40

Für $C_{12}H_{14}O_3NBr$ (ungesättigte Verbindung) berechnet
C 48,00, H 4,66, N 4,66
gef. I C 45,91, H 5,31, N 3,94
II C 46,78, H 5,36, N 4,27.

### II. Darstellung der substituierten Eugenoläther.

Chloracetylaminomethyl-äthyleugenol.



2 gr Äthyleugenol[1]) und 1,3 gr Methylolchloracetamid (1 Mol) löst man in 10—12 gr Eisessig und leitet unter Kühlung trockenes HCl-Gas bis zur Sättigung ein. Dabei färbt sich die Lösung immer dunkler, bis gegen Ende der Operation eine tief grüne Farbe entstanden ist. Nach 4stündigem Stehen in der Kälte giesst man die Flüssigkeit in dünnem Strahle in $^1/_3$ Liter Eiswasser. Der neue Körper fällt dann teils fest, teils ölig aus und ist nach einigen Stunden abfiltrierbar. Er stellt dann eine feste, etwas teigige Masse in guter Ausbeute dar. Man trocknet scharf im Exsiccator und krystallisiert aus Aceton, dem man nach erfolgter Lösung Gasolin bis zur Trübung zusetzt, um. Mit einem Krystall angeimpft entstehen verzweigte Büschel aus feinen, farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 82°. Sollte das Produkt vor dem Umkrystallisieren noch zu wasserhaltig sein, so scheidet sich beim Zusatz von Gasolin eine gelbbraune Ölschicht ab, von der man abgiesst. Besser tut man allerdings in diesem Fall, aus sehr ver-

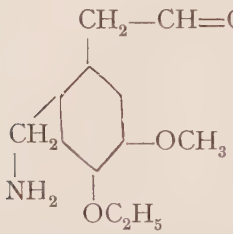
1) Wassermann, Ann. 179, 375.

dünntem Sprit umzukrystallisieren und evtl. später nochmals aus obigen Lösungsmitteln. Die Verbindung ist in den meisten organischen Solventien mit Ausnahme von Gasolin leicht löslich. Zur Darstellung des folgenden Körpers genügt ein einmaliges Umkrystallisieren. 0,1882 gr Subst. gaben 0,1175 gr $H_2O$, 0,4202 gr $CO_2$ 0,2284 gr Subst. gaben 9,8 ccm N bei 19°, 723 mm.

Für $C_{15}H_{20}O_3NCl$

| | | |
|---|---|---|
| ber. | C 60,50 | gef. 60,89 |
| | H 6,72 | 6,98 |
| | N 4,70 | 4,68 |

Aminomethyl — äthyleugenol.



15 gr Chloracetylaminomethyl-äthyleugenol löst man in ungefähr 125 gr Alkohol, gibt 40—50 gr einer 30prozentigen alkoholischen Salzsäure hinzu und lässt 4 Stunden kochen. Die Lösung färbt sich dabei dunkler und ist schliesslich rot gefärbt [1]). Dann neutralisiert man mit Natronlauge bis zur schwach sauren Reaktion, gibt noch ca. 75 gr Wasser hinzu und kocht den Alkohol in einer offenen Schale weg. Es hat sich dann meist etwas Verunreinigung, manchmal auch etwas Benzylaminsalz, mehr oder weniger dunkel gefärbt, abgeschieden. Man lässt erkalten, äthert zweimal tüchtig aus und gibt, falls auf weiteren Zusatz von Äther nicht alles abgeschiedene Produkt in die-

1) Konzentriertere Säure ist zu vermeiden, siehe theoret. Teil.

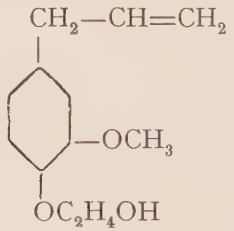
sen geht, noch etwas Wasser hinzu. Die wässrige Flüssigkeit wird nun eingedampft, bis sich das Benzylaminsalz eben abzuscheiden beginnt, und abgekühlt. Die Verbindung krystallisiert dann in grossen, farblosen, strahligen Nadelbüscheln aus, die durch Abnutschen von der Mutterlauge getrennt werden. Zum Umkrystallisieren wird am besten kochendes Aceton benutzt, das Spuren von beigemengtem Kochsalz zurücklässt. Nach öfterem Reinigen dieser Art erhält man zu Büscheln verwachsene Nädelchen, die bei 176° unscharf schmelzen, aber schon unterhalb 100° infolge eines Krystallwassergehaltes weich werden. Durch mehrstündiges Erhitzen der Substanz auf 110 bis 115° wird das Wasser zum grössten Teil entfernt, wobei schwache Verfärbung eintritt. Jedoch enthält das Salz trotz 3stündigen Erhitzens und darauffolgenden Umkrystallisierens aus wasserfreiem Aceton noch $^1/_2$ Mol $H_2O$. Es stellt dann eine lockere, sehr voluminöse Masse dar und bleibt bis nahe 176° fest, wo es zu einer gelbbraunen Flüssigkeit schmilzt. Alkohol, Chloroform und Wasser nimmt die Verbindung leicht auf, Essigäther und Aceton in der Kälte schwer, in der Wärme leichter. Sie schmeckt schwach bitter und verursacht keine Anaesthesie.

0,2407 gr Subst. gaben 12 ccm N bei 15°, 720 mm.
0,2183 gr Subst. gaben 0,1592 gr $H_2O$, 0,4672 gr $CO_2$
0,2024 gr Subst. verbrauchten 7,4 ccm $^1/_{10}$ N-$AgNO_3$ lösung.

| | Für $C_{13}H_{20}O_2NCl + {}^1/_2 H_2O$ | | |
|---|---|---|---|
| ber. | C | 58,53 | gef. 58,37 |
| | H | 7,88 | 8,15 |
| | N | 5,25 | 5,52 |
| | Cl | 13,32 | 12,97 |

Zur Abscheidung der Base löst man das Salz in wenig Wasser, versetzt mit Natronlauge im Überschuss und salzt tüchtig aus. Äther nimmt die ausgeschiedene Base auf, aus deren Lösung sie nach bekannter Methode isoliert wird. Die äther. Lösung darf wegen der Löslichkeit der Substanz in Wasser nur sehr wenig gewaschen werden. Die Base ist fest und wird aus siedendem Gasolin, dem man etwas Essigäther bis zur Lösung zugibt, umkrystallisiert. Man erhält durch starkes Abkühlen farblose Nadelbüschel, die Kohlensäure anziehen, weshalb der Schmelzpunkt sehr unscharf ist. Von ca. 90° ab sintert die Substanz, zwischen 96 und 97° tritt klare Schmelze ein. Die Verbindung ist in Alkohol, Essigäther, Chloroform, Aceton und warmem Benzol leicht löslich, schwerer in Äther, wohl infolge von Carbonatanwesenheit. Heisses Gasolin löst wenig. Wegen ihrer Veränderlichkeit an $CO_2$ haltiger Luft wurde von einer Analyse abgestanden.

Oxyäthyleugenol.




4,5 gr Ätzkali (80 %) werden in ca. 100 ccm absolutem Alkohol gelöst, 5 gr Eugenol und 5 gr Äthylenchlorhydrin zugegeben, das Ganze 2 Stunden unter Rückfluss gekocht, vom ausgeschiedenen Chlorkalium abfiltriert und die Lösung eingedunstet. Der Rückstand wird mit Natronlauge versetzt; es entsteht

eine klare Lösung, aus der erst beim Verdünnen ein gelbes Öl ausfällt, das ausgeäthert wird. Nach dem Waschen und Trocknen der ätherischen Lösung und Verdunsten des Äthers hinterbleibt ein stark aromatisch riechendes, dunkelrotes Öl, das keine einheitliche Oberfläche besitzt, auf dem vielmehr — selbst nach mehrmaligem scharfen Trocknen der ätherischen Lösung — Fettaugen ähnliche Gebilde schwimmen. Der Vakuumdestillation unterworfen geht zwischen 165—185° bei 17 mm Druck ein fast farbloses Produkt über, das den aromatischen Geruch vollkommen verloren hat. Um eine ganz reine Substanz zu erhalten, unterwirft man die Anteile von 170—175° (Analyse I) nochmals der Destillation und gewinnt bei 17 mm und 182° ein vollkommen wasserhelles Öl (Analyse II). Durch starkes Abkühlen oder längeres Stehen wird das Öl teilweise fest, der feste Anteil ist aber nicht umkrystallisierbar, sondern kommt aus den Lösungsmitteln ölig heraus. Die feste Substanz ist paraffinartig und lässt sich auf der Haut ölig verreiben. In Alkohol, Benzol, Essigäther und Chloroform löst sich das Öl leicht, in Gasolin schwerer. Es ist spez. schwerer als Wasser, darin unlöslich. Warmes Wasser löst sehr wenig.

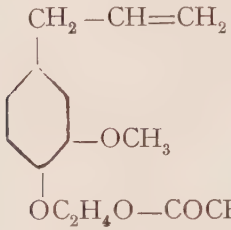
I. 0,2484 gr Subst. gaben 0,1660 gr $H_2O$, 0,6388 gr $CO_2$
II. 0,2617 gr Subst. gaben 0,1831 gr $H_2O$, 0,6642 gr $CO_2$

Für $C_{12}H_{16}O_3$

ber. C 69,23 gef. I 70,13, II 69,22
H 7,69 I 7,48, II 7,82

Die Substanz zeigt stark anaesthesierende Wirkung und reizt heftig.

O-Chloracetyloxyäthyleugenol.



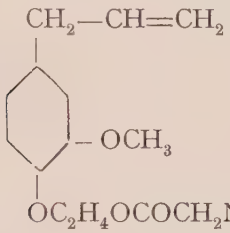
10 gr Oxyäthyleugenol und 13,5 gr Chloracetylchlorid ($1^1/_2$ Mol) werden unter Kühlen zusammengebracht und dann bei Ausschluss von Feuchtigkeit 1 Stunde auf dem Wasserbade erhitzt. Es entweicht anfangs Chlorwasserstoff in Strömen. Nach einiger Zeit lässt die Reaktion nach. Nach dem Erkalten nimmt man das Reaktionsprodukt mit Äther auf, versetzt mit Wasser und fügt unter Schütteln langsam soviel verd. Natronlauge hinzu, bis eben alkalische Reaktion eintritt. Auf keinen Fall darf Erwärmung eintreten, wodurch Zersetzung stattfindet. Die ätherische Lösung wird dann gewaschen, getrocknet und der Äther verdunstet. Es restieren 7,7 gr Rohausbeute. Zur Reinigung destilliert man im Vakuum. Nach zweimaligem Fraktionieren geht bei 11 mm und 201 bis 208° eine vollkommen farblose, klare, fast geruchlose Flüssigkeit über. Da sich bei der Reaktion immer etwas Salzsäure an die doppelte Bindung addiert, so geben die Analysen einen zu grossen Cl- und zu geringen C-Gehalt. Dass hier die Chloracetylverbindung vorliegt, erhellt aus den Analysen des aus ihr hervorgegangenen folgenden Körpers. In Alkohol, Äther, Essigäther, Chloroform, Aceton und Benzol ist die Substanz leicht, in Gasolin schwer löslich.

I 0,1855 gr Subst. gaben 0,0997 gr $H_2O$, 0,3964 gr $CO_2$
I 0,2796 gr Subst. gaben 0,1560 gr AgCl
II 0,2002 gr Subst. gaben 0,1070 gr $H_2O$, 0,4259 gr $CO_2$

Für $C_{14}H_{17}O_4Cl$

| | | | |
|---|---|---|---|
| ber. C | 59,05 | gef. | I 58,28, II 58,02 |
| H | 5,98 | | I 6,01, II 5,97 |
| Cl | 12,48 | | I 13,80. |

O-Piperidylacetyl-oxyäthyleugenol.



Man löst 3 gr Piperidin (2 Mol) in Äther und gibt nach und nach eine Lösung von 5 gr Chloracetyloxyäthyleugenol (1 Mol) in Äther hinzu. Es scheiden sich sofort weisse Nädelchen aus. Nach 2 Tagen wird mit Wasser und verdünnter Essigsäure bis zur sauren Reaktion versetzt, wodurch vollständige Lösung der ausgeschiedenen Substanz eintritt. Die wässrige Flüssigkeit wird dann mit $K_2CO_3$ alkalisch gemacht und die abgeschiedene Base mehrmals ausgeäthert und durch Verdunsten des Äthers isoliert. Ausbeute: 3,5 gr feste Base. Aus ca. 60prozentigem Alkohol umkrystallisiert erhält man lange, seidenglänzende Nadeln, die bei 63° unscharf schmelzen. Die Substanz ist in Alkohol, Aceton, Benzol, Essigäther, Äther und Chloroform schon in der Kälte leicht löslich. Gasolin löst in der Kälte schwer, reichlicher in der Wärme. In Wasser ist sie unlöslich.

0,2397 gr Subst. gaben 9,2 ccm N bei 20°, 720 mm
0,2404 gr Subst. gaben 0,1766 gr $H_2O$, 0,6021 gr $CO_2$

Für $C_{19}H_{27}O_4N$

| | | | |
|---|---|---|---|
| ber. | C 68,46 | gef. | 68,31 |
| | H 8,10 | | 8,21 |
| | N 4,20 | | 4,15 |

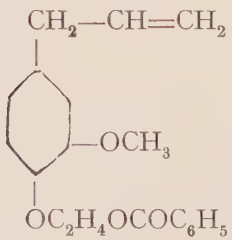
Versuche, Halogenhydrate herzustellen, scheiterten an der stark hygroskopischen Eigenschaft der Salze. Das Chlorhydrat ist in fester Form nur im Exsiccator existenzfähig. Das Citrat konnte ebensowenig in festem Zustande erhalten werden. Durch Hinzufügen einer alkoholischen Pikrinsäurelösung zu der in Alkohol gelösten Base erhält man das Pikrat, das sich sofort abscheidet und abgenutscht wird. Aus Alkohol umkrystallisiert entsteht das Salz in schiefen, zu Krystallbündeln vereinigten, goldgelben, glänzenden Prismen. Der Schmelzpunkt ist 86—87°. In kaltem Äthyl- und Methylalkohol und Benzol ist die Verbindung schwer, leichter in der Wärme löslich. Aceton, Chloroform und Essigäther nehmen sie leicht auf. Wasser und Äther lösen nur sehr wenig.

0,2103 gr Subst. gaben 19,1 ccm N bei 21°, 723,5 mm.

Für $C_{25}H_{30}O_{11}N_4$

ber. N 9,96 gef. 9,83.

O-Benzoyloxyäthyleugenol.



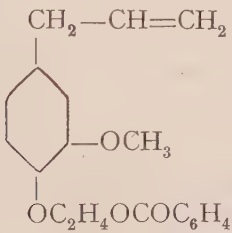
Zu einer Lösung von 2 gr Oxyäthyleugenol in der 4fachen Menge Pyridin gibt man 1,4 gr (1 Mol) Benzoylchlorid und lässt 1 Tag stehen. Dann giesst man in Eiswasser, worauf sich die neue Benzoylverbindung als Öl abscheidet, das nach kurzer Zeit fest wird. Die Darstellung gelingt auch nach Schotten-Baumann durch Ersatz des Pyridins durch wässriges Alkali und Schütteln des Ganzen. Die Ausbeute ist in beiden Fällen fast quantitativ. Aus Alkohol krystallisiert die Substanz in grossen, rhombischen Prismen vom Schmelzpunkt 62—63°, die in Benzol, Äther, Essigäther, Chloroform, Aceton und warmem Alkohol leicht, in heissem Gasolin sehr schwer löslich sind und ein geschmackloses Pulver ohne Anaesthesierungsvermögen darstellen.

0,2299 gr Subst. gaben 0,1327 gr $H_2O$, 0,6134 gr $CO_2$.

Für $C_{19}H_{20}O_4$

| | | | |
|---|---|---|---|
| ber. C | 73,07 | gef. | 72,77 |
| H | 6,41 | | 6,45 |

O-p-Nitrobenzoyloxyäthyleugenol.




Man erhitzt 10 gr Oxyäthyleugenol und 8,7 gr p-Nitrobenzoylchlorid (molek. Mengen) im Ölbad auf 150°, bis keine HCl-Dämpfe mehr entweichen (2 St.). Nach dem Erkalten erstarrt die Masse zu einem Krystallkuchen, den man in Äther löst und durch öfteres Schütteln der ätherischen Lösung mit verdünnter

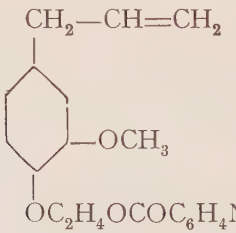
Natronlauge von Salzsäure befreit. Sodann wäscht und trocknet man die Lösung und dunstet ein. Es hinterbleiben 15 gr Reaktionsprodukt, das in heissem absolutem Alkohol gelöst wird. Beim Erkalten scheidet sich zunächst etwas dunkles Öl ab, von dem man abgiesst. Bei weiterem Abkühlen krystallisiert die Verbindung in Nadelbüscheln von hellgelber Farbe, mit einem Stich ins Grünliche und vom Schmelzpunkt 67—68°. Man erhält leicht 8 gr reines Produkt, während sich aus der Lauge und dem dunklen Öl noch etwas Substanz gewinnen lässt. Der Körper ist in Chloroform, Aceton, Benzol, Äther und Essigäther spielend leicht löslich, weniger leicht in Alkohol und warmem Gasolin.

0,1905 gr Subst. gaben 6,9 ccm N bei 19°, 717 mm.

Für $C_{19}H_{19}O_6N$

ber. N 3,92 gef. 3,92.

O-p-Amidobenzoyloxyäthyleugenol.




Zur Reduktion des beschriebenen Nitrokörpers löst man 5 gr in ungefähr 50 ccm warmem Eisessig, fügt tropfenweise Wasser hinzu, bis eine milchige Trübung in der Wärme eben noch verschwindet und setzt von Zeit zu Zeit unter Umschwenken und Erhitzen auf Wasserbadtemperatur etwas Zinkstaub hinzu. Die vorher gelbe Lösung färbt sich dunkler, wird dann wieder hell und ist nach ca. 1 Stunde entfärbt.

Dann wird filtriert und auf Eis gegossen, die Amidoverbindung scheidet sich aus. Man lässt über Nacht stehen und filtriert ab. Ausbeute: 4,3 gr = 94 % der Theorie. Aus Alkohol umkrystallisiert bildet der Körper farblose, zur Breite relativ kurze Nadeln vom Schmelzpunkt 108—109°, die sich in Äther, Essigäther, Chloroform, Aceton leicht, in Alkohol ziemlich leicht, in Gasolin nur sehr schwer lösen. Die Substanz wird von conc. Salzsäure nur schwer und langsam aufgenommen und fällt auf Zusatz von Wasser wieder aus. Sie färbt sich im Laufe der Zeit etwas gelb bis rosa, ist völlig geschmacklos und zeigt keine anaesthesierende Wirkung.

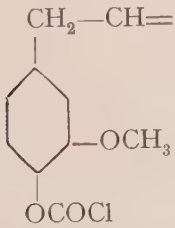
0,1909 gr Subst. gaben 0,1109 gr $H_2O$, 0,4848 gr $CO_2$
0,1030 gr Subst. gaben 4,4 ccm N bei 21°, 718 mm.

Für $C_{19}H_{21}O_4N$

| | | | |
|---|---|---|---|
| ber. | C | 69,72 | gef. 69,25 |
| | H | 6,42 | 6,49 |
| | N | 4,28 | 4,58. |

### III. Darstellung der Eugenolkohlensäurederivate.

Eugenolkohlensäurechlorid.



100 gr. Eugenol werden zur Überführung in Eugenolnatrium mit ca. 300 ccm Natronlauge (20 %) unter Umrühren versetzt, wobei eine schwache Erwärmung

eintritt. Es scheidet sich sofort das Eugenolnatrium in Schuppen aus. Das Ganze wird zur völligen Ausfällung des Eugenolalkalis stark abgekühlt und das abgeschiedene Produkt dann abgenutscht. Dies bleibt unausgewaschen einige Tage auf Tontellern an der Luft stehen, bis alles noch vorhandene Ätznatron in Soda verwandelt und die Masse pulverisierbar ist. Dann wird sie gepulvert und ca. 3 Tage über $H_2SO_4$ getrocknet. Ein feuchtes Präparat beeinträchtigt wesentlich die Ausbeute. Das so erhaltene Pulver wird in einer starkwandigen 1 Liter-Flasche mit soviel Benzol geschüttelt, dass ein dünner Brei entsteht und hierzu unter starker Kühlung langsam und unter öfterem, kräftigem Schütteln soviel einer 20 prozentigen Phosgentoluollösung gegeben, als 1 Mol, berechnet auf die erhaltene Menge Eugenolnatrium + $Na_2CO_3$, entspricht, sodass also ein kleiner Überschuss von Phosgen bestehen bleibt. (Bei Anwendung von 100 gr Eugenol erhält man ungefähr 125 gr Eugenolnatrium + $Na_2CO_3$; diese Menge verarbeitet man mit 370 gr Phosgentoluollösung). Zweckmässig nimmt man die Operation in mehreren Flaschen vor. Beim Zugeben der Phosgenlösung geht das Eugenolsalz allmählich in Lösung, es scheidet sich NaCl an den Wandungen ab. Man lässt noch ca. 2 Stunden kalt stehen, filtriert vom NaCl ab, trocknet die stark nach Phosgen riechende Flüssigkeit $^1/_2$ Stunde mit entwässertem $Na_2SO_4$ und unterwirft sie dann der Vakuumdestillation. Bei 17 mm Druck und 174° geht ein schwach gelblich gefärbtes, eigenartig riechendes Öl über, das Eugenolkohlensäurechlorid. Der ziemlich grosse Rückstand ist Eugenolcarbonat. Die Ausbeuten schwanken, die beste war 90,5 gr Chlorid = $65^1/_2$ % der Theorie. Mehr

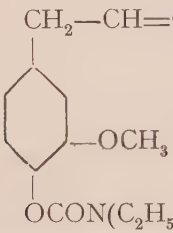
auf einmal zu verarbeiten scheint die Ausbeute nachteilig zu beeinträchtigen. Es ist gut, wenn die Arbeitsdauer (ausschliesslich der Darstellung von Eugenolnatrium) 5—6 Stunden nicht übersteigt. Das so gewonnene Chlorid enthält immer noch Eugenolcarbonat. Nochmals destilliert geht das Öl bei 23 mm und 144—147° rein über. Es ist in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln leicht löslich. Gegen verdünnte Natronlauge ist es einige Stunden beständig, wässriges Ammoniak verwandelt es sofort in festes Eugenolkohlensäureamid vom Schmelzpunkt 124°.

I. 0,1927 gr Subst. gaben 0,1264 gr AgCl
II. 0,1940 gr Subst. gaben 0,1224 gr AgCl
III. 0,2617 gr Subst. gaben 0,1686 gr AgCl

Für $C_{11}H_{11}O_3Cl$

ber. Cl 15,67 gef. I 16,22, II 15,60, III 15,93.

Eugenolkohlensäurediäthylamid.



3 gr Eugenolkohlensäurechlorid werden langsam zu 3 gr (3 Mol) Diäthylamin gegeben. Da die Reaktion mit heftiger Erwärmung vor sich geht, muss stark gekühlt werden. Es scheidet sich sofort ein festes weisses Produkt ab. Nach 24stündigem Stehen säuert man mit verdünnter Essigsäure an, um überschüssiges Diäthylamin wegzunehmen, filtriert das Amid ab und wäscht mit Wasser nach. Aus ca. 60%igem Alkohol umkrystallisiert bildet der Körper

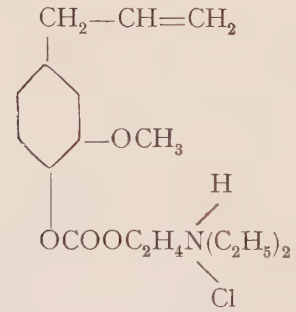
grosse, durchsichtige, rhombische Tafeln vom Schmelzpunkt 55—56°. Die Ausbeute ist fast quantitativ. In Äther, Essigäther, Benzol, Aceton, Chloroform und Alkohol ist die Verbindung leicht löslich, ferner löst sie sich in warmem Gasolin. In Wasser und Säuren ist sie unlöslich.

0,2479 gr Subst. gaben 12,2 ccm N bei 20°, 717 mm.
0,2105 gr Subst. gaben 0,1507 gr $H_2O$, 0,5263 gr $CO_2$.

Für $C_{15}H_{21}O_3N$

| | | |
|---|---|---|
| ber. C | 68,44 | gef. 68,19 |
| H | 7,98 | 8,01 |
| N | 5,32 | 5,34. |

Eugenolkohlensäurediäthylaminoäthylester-Chlorhydrat.



Man löst 31 gr Diäthylaminoäthanol (2 Mol) in Äther und lässt unter Kühlung allmählich 30 gr Eugenolkohlensäurechlorid, in Äther gelöst, hinzufliessen, wobei sich das Chlorhydrat des neuen Esters in fester Form abscheidet. Sollte der Krystallbrei zu dick werden, so fügt man noch Äther hinzu. Nach einigen Stunden versetzt man mit Wasser, welches das Salz löst, säuert mit verdünnter Salzsäure an und schüttelt kräftig durch. Die wässrige Flüssigkeit wird dann

mit viel $K_2CO_3$ alkalisch gemacht, das sich abscheidende Öl mit Äther aufgenommen und die ätherische Lösung zur Befreiung von Diäthylaminoäthanol mindestens 4mal mit Wasser gewaschen, darauf getrocknet. Nach dem Verdunsten des Äthers bleibt der Ester als stark basisch riechendes, gelbliches Öl zurück. Da die Base zwecks Reinigung nicht destilliert werden darf (siehe theoretischer Teil), so versetzt man zur Überführung in das Chlorhydrat mit alkoholischer Salzsäure bis zur sauren Reaktion; das Salz fällt dann sofort oder nach kurzer Zeit aus. Aus Essigäther kommt die Substanz meist mikrokrystallinisch, auf dem Uhrglase in geraden, durchsichtigen, teilweise zu Zwillingen verwachsenen Prismen vom Schmelzpunkt 116° heraus. Das Salz ist in Wasser, Äthyl- und Methylalkohol und Chloroform leicht, in Benzol schwerer, in Gasolin und Äther so gut wie unlöslich. Die Base ist gegen warme Sodalösung beständig. Die Ausbeuten sind bei den angegebenen Ausgangsmengen und bei Anwendung von zweimal destilliertem Chlorid 30 gr Base.

0,2184 gr Subst. gaben 0,1502 gr $H_2O$, 0,4743 gr $CO_2$
0,1901 gr Subst. gaben 0,0787 gr AgCl.

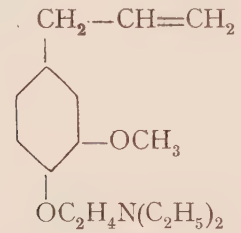
Für $C_{17}H_{26}O_4NCl$

| | | | |
|---|---|---|---|
| ber. | C 59,38 | gef. | 59,23 |
| | H 7,56 | | 7,69 |
| | Cl 10,33 | | 10,24. |

Die Substanz zeigt schwach anaesthesierende Wirkung. Über ihre Anwendung als Darmantiseptikum ist im physiologischen Teil berichtet worden. — Man erhält die Verbindung auch durch Vereinigung der Komponenten ohne Lösungsmittel unter starkem Kühlen. Dabei wurde jedoch das Auftreten

von Nebenprodukten (Eugenalcarbonat und Diäthylaminoäthanolcarbonat) beobachtet. Beim Ausäthern der angesäuerten wässrigen Flüssigkeit geht das Eugenolcarbonat nur schwer in den Äther. (Vergl. auch »Diäthylaminoäthanolcarbonat-Dichlorhydrat« sowie den theoret. Teil.)

Diäthylaminoäthyleugenol.



Der oben beschriebene salzsaure Eugenolkohlensäurediäthylaminoäthylester wird in Wasser gelöst und dessen Base mit $K_2CO_3$ abgeschieden und nach bekannter Methode isoliert. Die Base wird dann zwecks Abspaltung von $CO_2$ $^1/_2$ Stunde bei Atmosphärendruck unter Rückfluss erhitzt und darauf der Vakuumdestillation unterworfen. Durch Destillation allein vollzieht sich die Reaktion erst bei öfterem Destillieren quantitativ [1]). Die Analysen beziehen sich auf Produkte, die 1, 2 und 4 mal destilliert waren. Beim ersten Mal ging die neue Base bei 8 mm Druck und 183—189° als schwach gelbliches, eigenartig riechendes Öl über. Die Base gibt mit Halogenwasserstoffsäuren feste Salze. Zur Gewinnung des Chlorhydrats versetzt man sie mit alkoholischer Salzsäure. Im Augenblick der Neutralisation entsteht eine Rotfärbung, die beim Eindunsten auf dem Wasserbade in dunkel-

1) siehe theoret. Teil.

violett umschlägt. Überschüssige HCl muss durch Erwärmen entfernt werden, da sie die Krystallisation verhindert. Nach dem Erkalten krystallisiert die Masse jedoch nicht vollständig. Zur Reinigung wird das Salz in Essigäther in der Wärme gelöst und mit Tierkohle gekocht. Auf diese Weise und nach öfterem Umkrystallisieren entstehen farblose Nadelbüschel vom Schmelzpunkt 91—92°, die hygroskopisch sind und sich leicht in Wasser, Alkohol, Chloroform und warmem Benzol, nicht dagegen in Gasolin und Äther lösen. Da sich beim Erhitzen und Destillieren der Base ein Teil zersetzt, so ist die Ausbeute schlecht. Aus 100 gr Eugenol werden vielleicht 25 gr Chlorhydrat erhalten. Die Substanz anästhesiert stark unter Reizerscheinung. Die physiologische Untersuchung ist noch nicht beendet.

Analysen der Base:

I 0,2347 gr Subst. gaben 11,2 ccm N bei 19°, 717 mm
0,2909 gr „ „ 0,2464 gr $H_2O$, 0,7690 gr $CO_2$
(1 mal destilliert)

II 0,2340 gr Subst. gaben 0,1978 gr $H_2O$, 0,6213 gr $CO_2$
(2 mal destilliert)

III 0,1800 gr Subst. gaben 0,1536 gr $H_2O$, 0,4805 gr $CO_2$
(4 mal destilliert)

Für $C_{16}H_{25}O_2N$

ber. C 73,00 gef. C I 72,10, II 72,41, III 72,80
H 9,50 H I 9,47, II 9,45, III 9,54
N 5,32 N I 5,17

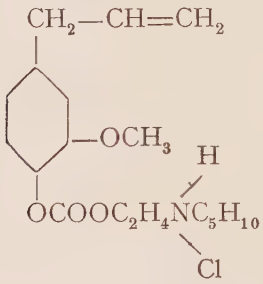
Analyse des Chlorhydrats:

0,1043 gr Subst. verbrauchten 3,44 ccm $^1/_{10}$ N-$AgNO_3$ lösung

Für $C_{16}H_{25}O_2N.HCl$

ber. Cl 11,85 gef. 11,70.

Eugenolkohlensäurepiperidinoäthylester-Chlorhydrat.



10 gr Eugenolkohlensäurechlorid kühlt man stark ab und lässt unter Umrühren tropfenweise 12 gr Piperidinoäthanol, das ebenfalls stark abgekühlt ist, zufliessen. Es bildet sich ein roter Krystallbrei, der nach einigen Stunden mit Wasser und verdünnter Salzsäure versetzt wird, wobei nebenher entstandenes Eugenolcarbonat ungelöst bleibt. Um letzteres zu entfernen, muss tüchtig ausgeäthert werden. Man kann die Umsetzung auch in ätherischer Lösung vornehmen, wie dies beim corresp. Diäthylaminoäthylester beschrieben ist. Die wässrige Flüssigkeit wird mit $K_2CO_3$ alkalisch gemacht, ausgeäthert, die ätherische Lösung mehrere Male mit Wasser durchgeschüttelt und getrocknet. Nach dem Verdunsten des Äthers restiert 7 gr basischer Ester als gelbliches, stark basisch riechendes Öl. Da das angewandte Chlorid nur 1 mal destilliert war, so wird die Ausbeute bei Anwendung eines nochmals gereinigten Präparates noch besser. Die Base wird mit alkoholischer Salzsäure in das Chlorhydrat verwandelt, das aus Essigäther unter Zugabe von etwas Alkohol umkrystallisiert kleine, zu Büschel vereinigte farblose

Nädelchen darstellt, bei 118—120° unscharf schmilzt und in Wasser, Alkohol, Chloroform leicht, in Benzol schwerer löslich, in Äther und Gasolin fast unlöslich ist. Es anästhesiert unter Reizerscheinung.

0,2528 gr Subst. gaben 9,6 ccm N bei 21°, 728 mm
0,2132 gr „ „ 0,1420 gr $H_2O$, 0,4752 gr $CO_2$
0,2476 gr „ verbrauchten 7 ccm $^1/_{10}$-N-$AgNO_3$lösung

Für $C_{18}H_{26}O_4NCl$

| | | | |
|---|---|---|---|
| ber. | C | 60,76 | gef. 60,79 |
| | H | 7,31 | 7,45 |
| | N | 3,93 | 4,11 |
| | Cl | 9,98 | 10,03 |

Diäthylaminoäthanolcarbonat-Dichlorhydrat.

$$\begin{matrix} & OC_2H_4N(C_2H_5)_2 \cdot HCl \\ CO & \\ & OC_2H_4N(C_2H_5)_2 \cdot HCl \end{matrix}$$

Diese Verbindung entstand einige Male als Nebenprodukt bei der Darstellung des salzsauren Eugenolkohlensäurediäthylaminoäthylesters. Beim Umkrystallisieren des letzteren aus Essigäther blieb das Nebenprodukt ungelöst und zeigte aus abs. Alkohol mit etwas Essigäther umkrystallisiert den Schmelzpunkt 222. Die Analysen beziehen sich auf diese Substanz. — Ihre Darstellung geschah nach folgendem Verfahren:

2 gr Diäthylaminoäthanol werden in Chloroform gelöst und etwas mehr als $^1/_2$ Mol Phosgen, in Toluol gelöst, zugegeben (5 gr einer 20%igen Lösung). Das Reaktionsprodukt beginnt bald sich abzuscheiden. Zur vollständigen Fällung versetzt man nach kurzer Zeit mit Benzol und kühlt ab. Das abgeschiedene

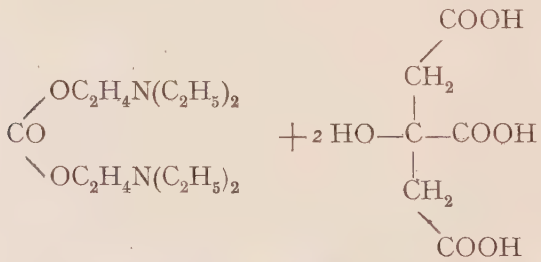
Salz wird abgenutscht und getrocknet. Sollte es etwas salzsaures Diäthylaminoäthanol enthalten, was am unscharfen Schmelzpunkt zu sehen ist, so digeriert man die Substanz 2 mal mit wenig heissem Chloroform, worin letzteres leicht löslich ist und krystallisiert das salzsaure Carbonat aus abs. Alkohol unter Zusatz von etwas Essigäther um. Nach einmaligem Reinigen erhält man so das Salz in derben, zu Büschel vereinigten, farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 218° in guter Ausbeute. Zur Darstellung des folgenden Körpers ist die Substanz genügend rein. Sie ist in Wasser spielend leicht löslich, ferner löslich in Alkohol. Chloroform und Benzol nehmen sie schwieriger auf. In Äther und Gasolin ist sie unlöslich.

0,2113 gr Subst. gaben 0,1729 gr $H_2O$, 0,3652 gr $CO_2$
0,2436 gr „ „ 18,1 ccm N bei 15°, 717 mm.

Für $C_{13}H_{30}O_3N_2Cl_2$

| | | | |
|---|---|---|---|
| ber. | C 46,84 | gef. | 47,14 |
| | H 9,01 | | 9,15 |
| | N 8,40 | | 8,20 |

Diäthylaminoäthanolcarbonat und sein Citrat.



Zur Abscheidung der freien Base wird das salzsaure Diäthylaminoäthanolcarbonat in sehr wenig Wasser gelöst, mit $K_2CO_3$ übersättigt und das freie Carbonat mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung trocknet

man, ohne sie zu waschen und verdunstet den Äther. Bei Atmosphärendruck destilliert das Carbonat zwischen 277 und 280° als schwach gelbliches, stark basisch riechendes Öl, das in allen organischen Solventien und in Wasser leicht löslich ist.

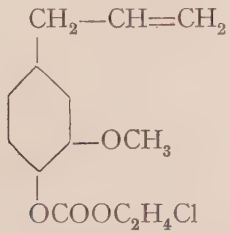
Zur Gewinnung des Citrats wird die Base mit einer konzentrierten Lösung von Citronensäure in Alkohol versetzt. Das Öl erstarrt beim Reiben. Man krystallisiert das Citrat aus Alkohol, dem man beim Erwärmen tropfenweise Wasser bis zur Lösung zugibt, um. Beim Erkalten der Lösung fällt es ölig aus und wird bei starkem Kühlen und längerem Reiben mit dem Glasstabe fest. Das Salz sieht amorph aus, auch unter dem Mikroskop zeigt es keine krystallinische Struktur. Bei 75° sintert es, wird dann allmählich undurchsichtig weich und zersetzt sich zwischen 120 und 130°. In Wasser und verdünntem Sprit ist es leicht, in den meisten organischen Solventien schwer oder sehr schwer löslich. Seine wässrige Lösung rötet Lackmus.

0,2606 gr Subst. gaben 10,4 ccm N bei 19°, 712 mm
0,2238 gr „ „ 0,1425 gr $H_2O$, 0,3801 gr $CO_2$

Für $C_{25}H_{44}O_{17}N_2$

| | | | |
|---|---|---|---|
| ber. | C 46,58 | gef. | 46,32 |
| | H 6,83 | | 7,12 |
| | N 4,34 | | 4,29 |

Eugenolkohlensäurechloräthylester.



Zu dieser Verbindung führen 2 Wege:

I. 20 gr Eugenolkohlensäurechlorid und 14,2 gr Äthylenchlorhydrin werden unter Ausschluss von Feuchtigkeit 1 Tag auf dem Wasserbade erhitzt, wobei Chlorwasserstoff entweicht. Am Schluss erhält man eine blaufluoreszierende Lösung. Man versetzt nun mit Wasser, äthert aus, wäscht die ätherische Lösung zur Entfernung von entstandenem Eugenol einige Male mit sehr verdünnter Natronlauge, solange das Waschwasser noch gelb gefärbt ist, dann mit dest. Wasser bis zur neutralen Reaktion und trocknet. Nach dem Verdunsten des Äthers hinterbleibt ein gelbes Öl, aus dem sich nach und nach Krystalle ausscheiden. Der Krystallbrei wird zur Reinigung mehrere Male mit Gasolin digeriert, das die Krystalle ungelöst lässt, und dann auf Ton gebracht. Ausbeute: 8 gr = 33 % der Theorie.

II. 1,2 gr Eugenol und 2 gr Chlorkohlensäure-chloräthylester werden 7 Stunden auf dem Wasserbade erhitzt, dann wie oben verarbeitet. Ausbeute: die gleiche.

Aus Alkohol umkrystallisiert erhält man schöne, durchsichtige, farblose Rhomboeder vom Schmelzpunkt 48°. Die Verbindung ist in Chloroform, Alkohol, Benzol und Essigäther leicht, in Gasolin schwer löslich. Bei $^1/_2$stündigem Erhitzen über ihren Siedepunkt (crc. 340°) wird sie nur wenig zersetzt. Eine $CO_2$-Abspaltung war nicht zu beobachten.

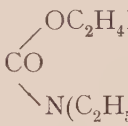
0,2223 gr Subst. gaben 0,1142 gr $H_2O$, 0,4716 gr $CO_2$

Für $C_{13}H_{15}O_4Cl$

| | | |
|---|---|---|
| ber. C | 57,67 | gef. 57,86 |
| H | 5,54 | 5,74 |

## Einwirkung von Diäthylamin auf Eugenolkohlensäurechloräthylester.

### Diäthylaminoäthyl-diäthylurethan.



Diese Substanz wurde als Spaltungsprodukt bei einem Versuch, durch Einwirkung von Diäthylamin auf Eugenolkohlensäurechloräthylester zu dem beschriebenen Eugenolkohlensäurediäthylaminoäthylester zu gelangen, erhalten[1]). Zu diesem Zweck wurden 8 gr des Chloräthylesters und 6,5 gr Diäthylamin (3 Mol) 20 Stunden im Rohr auf 105—110° erhitzt. Der Inhalt des Rohres war dann eine mit Krystallen durchsetzte dunkelrote Flüssigkeit. Ich säuerte unter Kühlen mit verdünnter Salzsäure an, ätherte oft aus bis der Äther nicht mehr gefärbt war und machte die wässrige Flüssigkeit mit überschüssigem $K_2CO_3$ alkalisch. Die abgeschiedene ölige Base wurde mit Äther aufgenommen und die ätherische Lösung gewaschen und getrocknet. Nach dem Verdunsten des Äthers hinterblieben 5 gr flüssige Base, die mit alkoholischer Salzsäure angesäuert und auf dem Wasserbade bis zur Ausscheiduug von Krystallen erwärmt wurde. Beim Erkalten erstarrte die Masse. Das etwas dunkel gefärbte Salz wurde zur Entfärbung in essigätherischer Lösung mit Tierkohle gekocht. Nach öfterem Umkrystallisieren aus besagtem Lösungsmittel entstanden farblose, feine, oft verwachsene Nädelchen vom Schmelzpunkt 107—108°, die schon einige Grade

1) siehe theoret. Teil.

unter ihrem Schmelzpunkt erweichten. In Wasser, Alkohol, Chloroform und Aceton ist das Salz sehr leicht, in warmem Benzol und warmem Essigäther leicht löslich, so gut wie unlöslich in Äther. Beim trocknen Erhitzen tritt der Geruch nach Diäthylaminoäthanol auf.

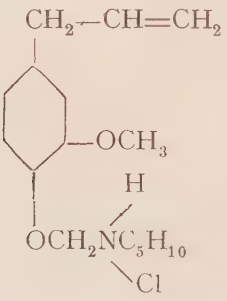
0,2395 gr Subst. gaben 24,5 ccm N bei 19°, 718 mm
0,2346 gr „ „ 0,2108 gr $H_2O$, 0,4547 gr $CO_2$
0,2012 gr „ verbrauchten 7,85 ccm $^1/_{10}$-N-$AgNO_3$ [lösung

Für $C_{11}H_{25}O_2N_2Cl$

| | | | |
|---|---|---|---|
| ber. C | 52,28 | gef. | 52,86 |
| H | 9,90 | | 10,05 |
| N | 11,09 | | 11,09 |
| Cl | 14,05 | | 13,85 |

Der etwas zu hohe Kohlenstoffgehalt rührt wahrscheinlich von der angewandten sehr feinen Tierkohle her, von der selbst bei öfterem Umkrystallisieren der Substanz und Filtrieren ihrer Lösung immer noch Spuren, erkenntlich an der geringen Färbung des Filters, durchgerissen wurden.

Salzsaures Piperidylmethyleugenol.



Conrad[1]) hatte diesen Körper aus Eugenol, Formaldehyd und Piperidin erhalten. Ich erhielt ihn durch Kondensation von Eugenolkohlensäureamid mit Dipiperidinomethylen als Spaltungsprodukt.

Das Eugenolkohlensäureamid[2]) stellte ich mir durch Einleiten von Ammoniak in eine Lösung von Eugenolkohlensäurechlorid in Gasolin dar. Das Amid fällt wegen seiner Unlöslichkeit zusammen mit $NH_4Cl$ aus. Man schüttelt mit Wasser durch, das $NH_4Cl$ geht dabei in Lösung. Dann wird abgenutscht, gewaschen, getrocknet und aus Alkohol umkrystallisiert. Der Schmelzpunkt ist 124° und stimmt mit den Literaturangaben überein.

2 gr Eugenolkohlensäureamid und 1,7 gr Dipiperidinomethylen werden in einem Erlmeyerkolben solange im Ölbade auf 115° erhitzt, bis sich eine herausgenommene Probe des Reaktionsproduktes in verdünnter Essigsäure klar löst ($2^1/_2$ Stunden). Dann wird das ganze mit gleicher Säure aufgenommen, ausgeäthert, die Base aus der sauren Flüssigkeit mit viel $K_2CO_3$ ausgefüllt, ausgeäthert und die ätherische Lösung 4 mal mit Wasser gewaschen und dann getrocknet. Zur Gewinnung des Chlorhydrats versetzt man die nach dem Verdunsten des Äthers restierende ölige Base mit alkoholischer Salzsäure und erhält nach dem Verjagen des Alkohols im Vakuum und Umkrystallisieren des Produktes aus Essigäther unter Zusatz von sehr wenig Alkohol das Chlorhydrat vom Schmelzpunkt 156° (Conrad 153—154°).

---

1) Conrad, Dissert.

2) Friedl. III S. 850 P. 58129.

0,2177 gr Subst. gaben 9,2 ccm N bei 16°, 722 mm
0,2106 gr „ „ 0,1548 gr $H_2O$, 0,4970 gr $CO_2$
0,2121 gr „ „ 0,1004 gr AgCl

Für $C_{16}H_{24}O_2NCl$

| | | |
|---|---|---|
| ber. C | 64,53 | gef. 64,36 |
| H | 8,06 | 8,22 |
| N | 4,75 | 4,67 |
| Cl | 11,93 | 11,70 |

Die Verbindung entsteht auch mit Formaldehyd und Piperidin in alkoholischer Lösung. Doch sind die Ausbeuten sehr schlecht.

## Curriculum vitae.

Ich, Max Bockmühl, protestantischer Konfession, wurde am 2. September 1882 als Sohn des Kaufmanns Hugo Bockmühl zu Barmen geboren, wo ich 3 Jahre die Volksschule und dann das Realgymnasium besuchte, das ich im Herbst 1897 mit der Versetzung nach Obersekunda verliess. Sodann war ich 3 Jahre als Apothekerlehrling in Elberfeld und 3 Jahre als Apothekergehilfe in den Städten Elberfeld, Barmen, Basel und Lausanne tätig. Im Herbst 1903 wurde ich an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München immatrikuliert, an der ich bis Ostern 1905 Pharmazie und nach dem Staatsexamen, das ich im Juni 1905 absolvierte, Chemie studierte. Im Mai 1906 bestand ich das Verbandsexamen und am 9. Juni 1909 das examen rigorosum. Während des Sommersemesters 1909 war ich als Privatassistent des Herrn Prof. Dr. Einhorn tätig.